

Utredning av preanalytiska faktorer vid hemostasundersökningar

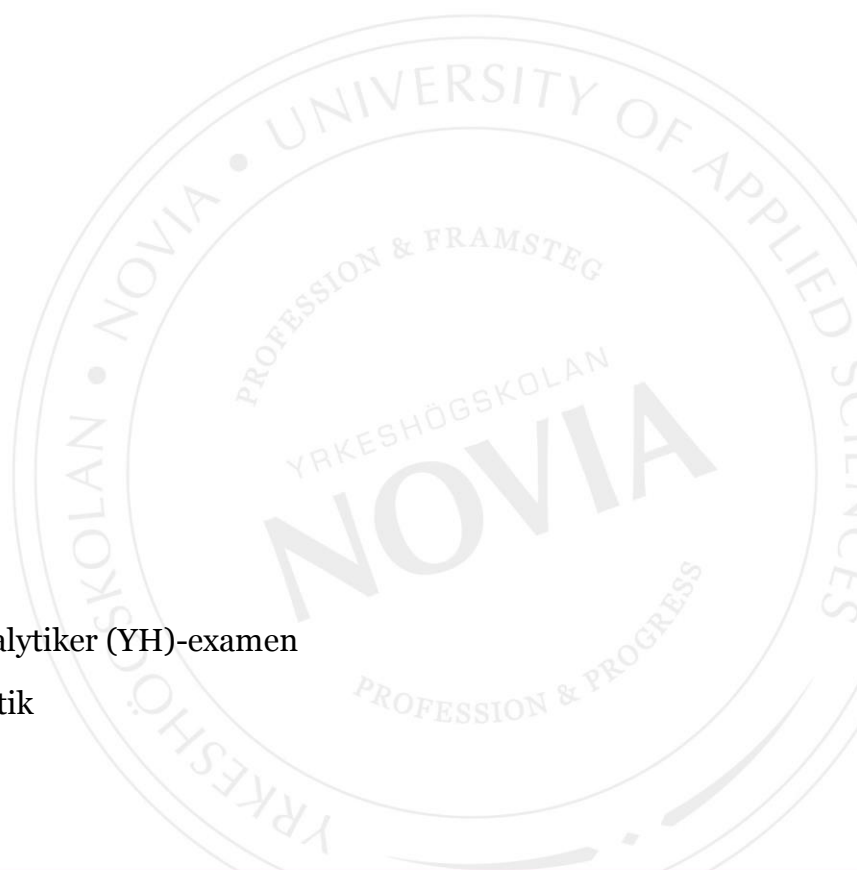
En kvalitativ analys av data

Emilia Bäck

Examensarbete för bioanalytiker (YH)-examen

Utbildningen för Bioanalytik

Vasa 2018



EXAMENSARBETE

Författare:
Utbildning och ort:
Handledare:

Emilia Bäck
Bioanalytik, Vasa
Margareta Antus

Titel: Utredning av preanalytiska faktorer vid hemostasundersökningar - En kvalitativ analys av data

Datum 15.4.2018

Sidantal 66

Bilagor 1

Abstrakt

Detta examensarbete handlar om preanalytik vid hemostasundersökningar. Syftet med studien är att med hjälp av den senaste forskningen ta reda på vilka preanalytiska faktorer som bör beaktas vid hemostasundersökningar, vilken betydelse de preanalytiska faktorerna har vid hemostasundersökningar samt ta reda på hur felkällor kan undvikas och minskas vid hemostasundersökningar.

I examensarbetet har en metasyntes använts vilket innebär en systematisk litteratursammanställning av forskningsresultat. Vetenskapliga artiklar har sökts fram från databaser inom omvårdnadsområdet och sökningen har begränsats till år 2012 eller senare. Centrala frågeställningar i examensarbetet är: Vilka preanalytiska faktorer bör beaktas vid hemostasundersökningar? Hur påverkar de preanalytiska faktorerna resultatet vid hemostasundersökningar? Vad kan man enligt de senaste forskningarna göra för att minimera inverkan av preanalytiska felkällor? Litteratursammanställningen av forskningsresultaten har analyserats med en kvalitativ analys av data.

Resultatet visar att preanalytiska faktorer har en stor påverkan på hemostasundersökningar. Blodprovstagning är den preanalytiska faktorn som påverkar hemostasundersökningarna mest och varifrån de flesta felkällor kommer ifrån. Genom automatisering kan felkällor undvikas och minimeras i den preanalytiska fasen samt genom utbildning av laboratoriepersonal och annan personal med provtagningsansvar.

Språk: Svenska

Nyckelord: preanalytik, hemostasundersökning, koagulation, blodprovstagning, felkällor

OPINNÄYTETYÖ

Tekijä:

Emilia Bäck

Koulutus ja paikkakunta:

Bioanalyttikko, Vaasa

Ohjaaja:

Margareta Antus

Nimike: Preanalyyttisten tekijöiden selvitys hemostaasi-tutkimuksissa – Laadullinen analyysi

Päivämäärä 15.4.2018

Sivumäärä 66

Liitteet 1

Tiivistelmä

Tämä opinnäyte kertoo hemostaasi-tutkimusten preanalytiikasta. Tutkimuksen tarkoituksena on, viimeisintä tutkimusta käyttäen, selvittää miten hemostaasi-tutkimuksissa on otettava huomioon preanalyttiset tekijät, mikä merkitys preanalyttisilla tekijöillä on hemostaasi-tutkimuksissa ja selvittää miten vältetään ja vähennetään virhelähteet hemostaasi-tutkimuksissa.

Opinnäytetyössä on käytetty metasynteesiä, mikä tarkoittaa systemaattista kirjallisuus yhteenvetoa tutkimustuloksista. Tieteellisiä artikkeleita on haettu hoitotyön tietokannoista ja haku on rajoitettu vuoteen 2012 ja sen jälkeen. Keskeisiä kysymyksiä opinnäytetyössä on: Mitä preanalyttisiä tekijöitä olisi otettava huomioon hemostaasi-tutkimuksissa? Miten preanalyttiset tekijät vaikuttavat hemostaasi-tutkimuksen tuloksiin? Mitä voidaan viimeisten tutkimusten mukaan tehdä preanalyttisten virhelähteiden vaikutusten minimoimiseksi? Kirjallisuus yhteenveto tutkimustuloksista on analysoitu tietojen kvalitatiivisella analysoinnilla.

Tulokset osoittavat, että preanalyttiset tekijät vaikuttavat merkittävästi hemostaasi-tutkimuksiin. Verinäytteen otto on preanalyttinen tekijä, joka vaikuttaa eniten hemostaasi-tutkimuksiin ja joista useimmat virhelähteet tulevat. Automatisoinnilla voidaan välttää ja minimoida virhelähteitä preanalyttisessa vaiheessa sekä myös laboratoriohenkilöstön ja muun näyteenottovastuullisen henkilöstön kouluttautumisella.

Kieli: Ruotsi

Avainsanat: preanalytiikka, hemostaasi tutkimus, koagulaatio, verinäytteen otto, virhelähteet

BACHELOR'S THESIS

Author:	Emilia Bäck
Degree Programme:	Biomedical Laboratory Scientist
Supervisor:	Margareta Antus

Title: Investigation of preanalytic factors in hemostasis tests - A qualitative analysis of data

Date 15.4.2018

Number of pages 66

Appendices 1

Summary

This thesis is about preanalysis in hemostasis tests. The aim for this study is by using the latest research to find out what preanalytic factors should be considered for hemostasis tests, what significance the preanalytic factors have in hemostasis tests and find out how to avoid and decrease sources of error in hemostasis tests.

In the thesis a metasynthesis has been used which means a systematic literature summary of the research results. Scientific articles have been sought out from databases in the field of nursing and the search has been limited to 2012 and later. Key issues in the thesis are: What preanalytic factors should be considered in hemostasis tests? How do the preanalytic factors affect the results of hemostasis tests? What can you thru the latest studies do to minimize the affect of preanalytic sources of errors? The literature summary of the research has been analyzed with a qualitative dataanalysis.

The result shows that preanalytic factors have a major impact on hemostasis tests. Blood sampling is the preanalytic factor that most affects hemostasis tests and where the most sources of error come from. Through education of laboratory staff, and other staff with responsibility for blood sampling, and also by automation, sources of error can be avoided and minimized in the preanalytic phase.

Language: Swedish Key words: preanalytic, hemostasis tests, coagulation, blood sampling, sources of error

Innehållsförteckning

1 Inledning	1
2 Syfte och frågeställningar	2
3 Teoretisk bakgrund	2
3.1 Preamalytik	2
3.1.1 Undersökningsbehov och remiss	3
3.1.2 Information till patienten	4
3.1.3 Behandling, förvaring och transport av laboratorieprov	6
3.2 Hemostas	7
3.2.1 Primär hemostas	7
3.2.2 Plasmakoagulationen	9
3.2.3 Fibrinbildningen	11
3.2.4 Reglering av blodkoagulationen	13
3.2.5 Det fibrinolytiska systemet	15
3.3 Blodprovstagning	16
3.3.1 Provtagaren	16
3.3.2 Identifiering	17
3.3.3 Kapillärprov	17
3.3.4 Venprov	20
3.3.5 Provtagningsteknik	21
3.3.6 Ordningsföljd för venös blodprov	24
3.4 Koagulationsundersökningar	26
3.4.1 Plasmakoagulationsanalyser	26
3.4.2 Enskilda koagulationsfaktoranalyser	27
4 Metod	28
4.1 Metasyntes	28
4.1.1 Frågeställning, litteratursökning och granskningsprocess	29
4.1.2 Klassificering och kvalitetsgranskning	29
4.1.3 Resultat	30
4.2 Studiens praktiska genomförande	31
4.3 Etik	32
5 Resultat av litteraturstudien	33
5.1 Preamalytik vid hemostasundersökningar	33
5.1.1 Fysisk aktivitet	34
5.1.2 Läkemedel och rökning	34
5.1.3 Transportering och centrifugering	35
5.1.4 Förvaring och lagring	35
5.1.5 Position vid blodprovstagning	36
5.2 Blodprovstagning	37
5.2.1 Identifiering	38
5.2.2 Blodprovstagning för hemostasundersökningar	38
5.2.3 Val av provrör och användning av extrarör vid hemostasundersökningar	39

5.2.4	Bloduppsamlingstillbehör	39
5.3	Preanalytiska felkällor	40
5.3.1	Preanalytiska felkällor vid hemostasundersökningar.....	41
5.3.2	Underfyllda provrör vid hemostasundersökningar	42
5.3.3	Utbildning av blodprovstagare.....	43
5.3.4	Automatisering av preanalytiska fasen	44
6	Tolkning	44
6.1	Preanalytiska variabelers påverkan på laboratorieundersökningar	45
6.1.1	Information till patienten	45
6.1.2	Fysisk aktivitet och position	45
6.1.3	Kost, läkemedel och rökning	46
6.1.4	Transportering och förvaring	46
6.2	Venprovtagning	47
6.2.1	Ordningsföljd av provrör och användning av extrarör.....	48
6.2.2	Hemolys och underfyllda provrör	48
6.3	Reducering av felkällor.....	49
6.3.1	Utbildning inom blodprovstagning	50
6.3.2	Automatisering och standardisering av den preanalytiska fasen	50
7	Kritisk granskning	51
7.1	Teoretiska kriterier.....	51
7.2	Empiriska kriterier	52
7.3	Etiska kriterier	53
8	Diskussion	55
	Källförteckning.....	59

Bilaga

1 Inledning

Detta examensarbete handlar om preanalytik vid hemostasundersökningar och hur preanalytiska felkällor vid hemostasundersökningar kan undvikas. Examensarbetet kommer att fokusera på preanalytik, blodprovstagning, preanalytik vid hemostasundersökningar, preanalytiska felkällor samt hur felkällor kan undvikas. Sjukdom kommer inte att tas upp i examensarbetet.

Laboratorieundersökningar är en väldigt viktig del av sjukvården. Med hjälp av laboratorieundersökningar diagnostiseras och utesluts sjukdomar, människans hälsotillstånd bedöms, behandlingar uppföljs och arbetsförmågan granskas. I Finland görs det ca 20 miljoner laboratorieundersökningar per år och det finns registrerat ca 3500 olika laboratorieundersökningar. (Matikainen, Miettinen & Wasström, 2016, 8)

Den preanalytiska fasen är den mest utsatta fasen i hela laboratorieprocessen och det är här de flesta laboratoriefel uppstår (Magnetite, Chatelain, Chatelain, Mullier & Ten Cate, 2016). Den preanalytiska fasen står för de flesta av alla laboratoriefel (Adcock, Mammen, Nair & De Lima Montalv, 2016, 86). Denna fas involverar insamling, handling, transport och beredning av blodprov. Det har konstaterats att de flesta preanalytiska fel beror på systembrister och otillräcklig utbildning av operatörer med provinsamlings- och hanteringsansvar. (Favaloro & Lippi, 2017, 29-30) En orsak till varför det uppstår flest laboratoriefel i den preanalytiska fasen är att denna fas innehåller en del manuella steg (Lippi, Cornes, Grankvist, Nybo, & Simundic, 2016, 756, 759).

Flebotomi, blodprovstagning, är en av de vanligaste metoderna inom vården. Varje steg i blodprovstagningsprocessen påverkar blodprovets kvalitet vilket gör att den är viktig för att förhindra att laboratoriefel, patientskada och även att dödsfall inträffar. Kraftig skakande av blodprovsrör under transport gör att de röda blodkropparna går sönder, hemolyserar, och orsakar falska laboratorieresultat. (WHO, 2010, 13) De flesta fel som uppstår i den preanalytiska fasen är vanligtvis utanför laboratoriet och omfattar venprovstagning (Cornes, et al., 2017, 27). Kvaliteten av venpunktion har en stor inverkan på tillförlitligheten av hemostasundersökningar (Favaloro & Lippi, 2017, 31). Vid hemostasundersökningar är hemolys och underfyllda rör de ledande preanalytiska problemen (Nagant, Rozen & Demulder, 2016, 1979).

2 Syfte och frågeställningar

Syftet med examensarbetet är att ta reda på vilka preanalytiska faktorerna som bör beaktas vid hemostasundersökningar samt vilken betydelse de preanalytiska faktorerna har vid hemostasundersökningar. Intentionen är att med hjälp av den senaste forskningen ta reda på hur felkällor inom preanalytiken kan undvikas och minskas vid hemostasundersökningar.

- ➡ Vilka preanalytiska faktorer bör beaktas vid hemostasundersökningar?
- ➡ Hur påverkar de preanalytiska faktorerna resultatet vid hemostasundersökningar?
- ➡ Vad kan man enligt de senaste forskningarna göra för att minimera inverkan av preanalytiska felkällor?

3 Teoretisk bakgrund

I den teoretisk bakgrunden fokuseras det på preanalytik, hemostas, blodprovstagnung och laboratorieanalyser. Sjukdomar som berör hemostasen har medvetet lämnats bort för att begränsa examensarbetet.

Laboratorieundersökningsprocessen består av en preanalytisk, analytisk och postanalytisk fas (Matikainen, Miettinen & Wasström, 2016, 12). Den preanalytiska fasen är en väldigt viktig del av laboratorieundersökningsprocessen. Det är även i den preanalytiska fasen där de flesta fel som påverkar laboratorieresultaten uppstår. Orsaken till detta är bland annat att det är svårt att uppnå standardiserade procedurer för provinsamling. De flesta preanalytiska fel som uppstår beror på mänskliga misstag vilket förklaras med att det i preanalytiska fasen är mycket mera mänsklig hantering jämfört med i det analytiska och postanalytiska skedet. (Rana, 2012) Preanalytiska faktorer kallas faktorer som kan påverka laboratorieundersökningsresultatet innan det analytiska skedet. (Matikainen, et al. 2016, 12)

3.1 Preanalytik

Det kliniska laboratoriearbetet börjar när en läkare konstaterat att patienten behöver en laboratorieundersökning. Det är i huvudsak läkare som ordinerar laboratorieundersökningar i Finland. Enligt bestämmelser på arbetsplatsen kan även annan sjukvårdspersonal, t.ex. sjukskötare eller hälsovårdare, ordinera laboratorieundersökningar. Den preanalytiska fasen

lägger grunden till ett pålitligt laboratorieundersökningsresultat. Till den preanalytiska fasen hör bedömning av laboratorieundersökningsbehovet, begäran av undersökning - remiss, informering och vägledning till patienten för provtagning eller patientundersökning, förberedelse av patienten, förberedelse av undersökningsmiljön och utrustning, provtagning, behandling, förvaring och transport av provet, mottagning av prov till undersökningslaboratoriet, dokumentation och representativitetsbedömning av provet. (Matikainen, et al. 2016, 10-12) Identifikation, bevarande av prov, separation och förvaring samt transport är fyra viktiga steg för att bibehålla ett giltigt prov (Burtis & Bruns, 2015, 81). De preanalytiska faktorerna delas in i olika typer, de som går att påverka och de som inte går att påverka. Preanalytiska faktorer som går att påverka är information till patienten om exempelvis mediciner, kostintag och position vid blodprovstagning. Preanalytiska faktorer som inte går att påverka är exempelvis kön och ålder. (Matikainen, et al. 2016, 12)

Det finns olika sätt att dela in undersökningsprocessen för preanalytiken. Matikainen et al. (2016, 11) delar in den preanalytiska fasen i bedömning av laboratorieundersökningsbehov, remiss, informering till patienten, förberedelse av patienten, förberedelse av utrustning, provtagning, behandling, förvaring och transporter, mottagning av prov, dokumentation och representativitetsbedömning. Burtis & Bruns (2015, 81) delar in den preanalytiska fasen i identifikation, bevarande av prov, separation och förvaring, och transport. Den preanalytiska fasen delar Burtis & Bruns (2015, 82,85) ytterligare in i kontrollerade och icke kontrollerade variabler, t.ex. fysisk aktivitet och position är kontrollerade variabler och ålder samt kön är okontrollerade variabler. Preanalytiska faktorer som inte går att påverka har vats att inte tas upp i examensarbetet.

3.1.1 Undersökningsbehov och remiss

Det kliniska laboriearbetet börjar när patienten träffar en läkare som konstaterar att det utgående från den kliniska undersökningen finns behov av laboratorieundersökning. Med laboratorieundersökningar tar man reda på vad som händer i människokroppen på organ-, vävnad-, cell- och molekylnivå. Grunden för att använda laboratorieundersökningar är kunskap om hur en frisk kropp är uppbyggd och fungerar. När man vet hur en frisk kropp fungerar så får man fram förändringar som orsakas av sjukdomar. När en läkare bedömer att det finns behov av laborationsundersökning, skrivs en remiss, en begäran av laboratorieundersökning. Remissen startar laboratoriets deltagande i

laboratorieundersökningsprocessen. Informationen från remissen ger laboratoriet den första informationen om patienten och därefter kan man börja planera provtagningen och förbereda analysen av provet. (Matikainen, et al. 2016, 13)

3.1.2 Information till patienten

När en laboratorieundersökning beställs skall patienten få information om hur laboratorieundersökningen görs, var och varför den görs. Patienten skall också få information om förberedelser för kommande laboratorieundersökning. När föreskrifter för förberedelse av laboratorieundersökning ges är det viktigt att förklara varför vissa rekommendationer eller begränsningar bör följas. Informationen bör ges muntligt och skriftligt så att patienten får all information och förstår tillvägagångssättet. Informationen försökes alltid ges till patienten på hans/hennes modersmål. För laboratorieundersökningens tillförlitlighet är det viktigt att patienten förbereder sig rätt för provtagning eller patientundersökning. Faktorer som påverkar laboratorieundersökningens tillförlitlighet är tidpunkt för provtagning, kostintag, rökning, användning av alkohol, mediciner, fysisk ansträngning innan provtagning, position vid provtagningen och stress. Med rätta förberedelser för laboratorieundersökningar försöker man undvika och minimera patientens påverkan av faktorer som påverkar resultatet. Vid provtagningstillfället frågas patienten om föreskrifterna för provtagning har blivit följda. Ifall patienten inte har följt föreskrifterna så skrivs detta upp så det beaktas i provsvaret eller så kan man be patienten komma nästa dag på nytt. (Matikainen, et al. 2016, 17-19)

Kosten påverkar laboratorieundersökningsresultaten på två olika sätt. Om patienten äter före provtagning höjer det på blodets glukos-, fett-, protein-, vitamin- och spårämneshalt. Detta kallas *in vivo* – påverkan, i kroppen. (Matikainen, et al. 2016, 19) Den största ökningen ses hos glukos, järn och fetter efter en måltid (Burtis & Bruns, 2015, 84). *In vitro* – påverkan, i provtagningsröret, innebär kostens påverkan i analyskedet. Kostintag före provtagning kan försvåra laboratorieundersökningen eller ändra undersökningsresultaten. För att resultaten skall vara tillförlitliga för vissa laboratorieundersökningar bör patienten vara fastande. Detta innebär att patienten fastar 10-12 timmar före provtagningen. Under fastetiden får man dricka högst 2 dl vatten och inget annat. En större mängd vätska ändrar blodets plasmavolym. (Matikainen, et al. 2016, 19)

Alkoholens påverkan på kroppen beror på mängden alkohol som används och vanan för alkoholanvändning (Matikainen, et al. 2016, 20). Intag av alkohol som ger mild berusning ökar glukoshalten i blodet med 20-50%. Ökningen kan vara större hos patienter med diabetes. (Burtis & Bruns, 2015, 84) Alkohol höjer blodets glukoshalt för en stund vilket aktiverar insulinproduktionen. När insulinhalten ökar i kroppen gör det att blodets glukoshalt sjunker. Riklig användning av alkohol kan leda till hypoglykemi, syraförgiftning – acidosis, hög triglycerid-, HDL-kolesterol- och leverenzymhalt i plasma. Även erytrocyternas medelvolum ökar. På grund av dessa orsaker bör alkohol undvikas ett dygn innan laboratorieundersökningen. (Matikainen, et al. 2016, 20-21)

Nikotinet som finns i cigaretter påverkar flera olika laboratorieundersökningar. I vilken utsträckning nikotinet påverkar laboratorieundersökningarna beror på antal rökta cigaretter och hur mycker rök som inhalerats. (Burtis & Bruns, 2015, 84) Blodets hemoglobinhalt och de vita blodkropparnas antal ökar samt de röda blodkropparnas medelvolum ökar. Nikotin stimulerar binjuren vilket gör att blodets tillväxthormon-, katekolamin-, kortisol-, kolesterol- och lipoproteinhalt ökar. Blodets glukoshalt ökar snabbt efter att man rökt en cigarett. Rökning gör också att blodkärlen drar ihop sig så det kan vara svårt att få ett blodprov taget. (Matikainen, et al. 2016, 21)

Läkemedel som används och kan påverka laboratorieundersökningar är reseptbelagda läkemedel, droger och örtpreparat. Det kan vara komplicerat att få fram effekten av läkemedel med laboratorieundersökningar. Orsaken till detta är att patienter kan använda flera olika mediciner och sammansättningen hos örtpreparat kan variera. (Burtis & Bruns, 2015, 85) Laboratorieundersökningar gör det möjligt att undersöka läkemedlets effekt på kroppens funktion, exempelvis för vätskedrivande läkemedel undersöks vätskebalansen. Läkemedlets halt i blodet mäts så att läkemedelsdosen administreras rätt. Läkemedel kan påverka kroppens ämnesomsättning eller störa den kemiska eller fysiska mätmetoden. För att provtagningsomständigheterna skall vara standardiserade rekommenderas det att läkemedlen inte tas före provtagning. (Matikainen, et al. 2016, 21)

Fysisk aktivitet påverkar metaboliska ämnen i kroppen på olika sätt (Matikainen, et al. 2016, 22). Kort-, medel- eller långsiktig träning, även intensiteten på den fysiska aktiviteten kan påverka flera laboratorieundersökningar. Faktorer som påverkar flera biomarkörer är de biologiska egenskaperna av molekyler, typ, nivå på träning, intensitet och varaktighet av

träning samt återhämtningstiden efter träning. (Lippi & Sanchis-Gomar, 2013, 68) De största förändringar sker i ämnesomsättningen. Vid fysisk ansträngning ökar energibehovet, de fria fettsyrorernas andel minskar till en början för att sedan börja öka. Detta sker också med elektrolyterna natrium och kalium. Blodets plasmavolym ändrar också vid fysisk ansträngning. Vid fysisk aktivitet ökar binjurarnas aktivitet vilket ökar plasmans glukoshalt. Hård fysisk ansträngning ökar snabbt hormonhalten i plasma. Dessa hormoner är exempelvis insulin, angiotensin, katekolamin, kortisol, renin, prolaktin, thyroxin och tillväxthormon. En längre tid av fysisk aktivitet ökar halterna av muskelenzymerna, exempelvis kreatininkinas och laktatdehydrogenas samt deras andel i plasma. Leverns och njurarnas blodcirkulation minskar vilket gör att utsöndringen av urea och kreatinin minskar. Enligt undersökningar räcker det med 15 minuter vila innan laboratorieundersökning för att balansera upp den fysiska ansträngningens påverkan. (Matikainen, et al. 2016, 22; Lippi & Sanchis-Gomar, 2013, 69-75)

Vid blodprovstagning sitter eller ligger patienten vanligtvis. Plasmavolymen ändrar beroende på om man står, sitter eller ligger ner. Stående har man 10-25% mindre plasmavolym än om man sitter eller ligger. Småmolekylära ämnen som kalium minskar i plasma när man stiger upp och står eftersom de pressas ut genom blodkärlsväggen. Blodkroppar, stormolekylära föreningar, ökar i plasma när man stiger upp eftersom de inte pressas ut genom blodkärlsväggen. Protein- och fetthalten ökar i plasma när man stiger upp liksom blodkropparnas antal, hemoglobinhalt och hematokritvärdet. (Matikainen, et al. 2016, 23)

3.1.3 Behandling, förvaring och transport av laboratorieprov

Ett laboratorieprov förvaras sällan obehandlat efter provtagning eftersom det i provet sker kemiska reaktioner, till exempel kan bakterier tillkomma eller celler försvinna. Förvaringstemperaturen kan påverka kvaliteten hos provet. En del laboratorieprov är känsliga för solljus, till exempel bilirubin bryts ner på grund av solljuset. Dessa laboratorieprov förvaras skyddat för solljus. Behållaren där provet förvaras skall alltid vara stängd så att inte bakterier kommer in i provet. Avdunstning påverkar provets sammansättning. Vanligtvis behandlas ett laboratorieprov på något sätt innan det analyseras. Detta innebär att olika sekret kan odlas i oldlingskål, utstryk av celler kan göras på objektglas

och färgas. Hos blodprov avskiljs plasma eller serum från de röda blodkropparna med centrifug snabbt efter provtagningen. (Matikainen, et al. 2016, 42-43)

Laboratorieundersökningsproven analyseras vid de största laboratorieenheterna vilket gör att laboratorieprover transporteras flera gånger per dag. Transporten av laboratorieprov görs så att förvaring, analystidtabellen och brådskanie prov tas i beaktande. Eftersom laboratorieproven kan transporteras på olika sätt är det viktigt att proven är packade så att de inte tar skada under transporten. Blodprov skall transporteras skilt och stående. Temperaturen på laboratorieproven bör hålla under hela transporten. Detta görs genom att använda värme- eller kylgel i transportboxarna för blodproverna. Målet är att laboratorieproverna är likadana när de kommer fram till laboratoriet för analys som de var vid provtagningstillfället. När laboratorieproverna kommer fram till laboratoriet för analys kontrolleras och bedöms kvaliteten. (Matikainen, et al. 2016, 43-45)

3.2 Hemostas

Hemostas, eller koagulation, innebär kroppens förmåga att stilla blödning och på samma gång undvika en oönskad trombocytbildning. Hemostasen delas in i delprocesser vilka är den primära hemostasen, plasmakoagulationen och fibrinbildningen. (Garthon & Juliusson, 2012, 287) Blodkoagulationens reglering och det fibrinolytiska systemet kommer även behandlas i detta kapitel.

3.2.1 Primär hemostas

I samband med kärlskada aktiveras den primära hemostasen genom att blodet kommer i kontakt med bindväv och extravaskulära celler. En komplicerad interaktion mellan plasmaproteiner, trombocyter och vävnadskomponenter resulterar i att kärlväggens skada tätas till och blödningen stannar upp. (Nilsson-Ehle, Söderlund Berggren & Theodorsson, 2013, 181) En optimal hemostas kräver en balans mellan aktivering och inhibering (Curnow, Favaloro & Pasalic, 2016, 29). För denna process är trombocyterna väsentliga och blödningsproblem uppkommer vid fel i trombocytfunktionen eller vid trombocytopeni. Trombocyterna aktiveras när kärlskadan uppkommer och genomgår flera reaktioner som aggregation, adhesion och frisättning av vasoaktiva och trombocytaktiva substanser. Trombocyterna genomgår samtidigt en morfologisk metamorfos vilket innebär att långa

utskott (pseudopodier) bildas vilket gör att ytan på trombocyterna växer kraftigt. Trombocyternas ytegenskaper ändras så att de stimulerar den följande humorala hemostasen. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 181)

Den första reaktionen som sker vid kärlskada är adhesion av trombocyterna till det skadade området. Väsentlig för adhesionen är plasmaproteinet von Willebrand faktor (VWF) eftersom proteinet binder kollagen som exponeras vid kärlskada och även till en receptor (GPIb – IX – V) på ytan av trombocyten. Detta innebär att VWF kommer att fungera som en brygga mellan kärlväggsskadan och den adhererande trombocyten. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 181-182; King, 2017) Trombocyten har även kollagenreceptorer (GPIa –IIa) vilka kan bidra till att trombocyterna fäster vid kärlskadan. Formförändringen av trombocyterna, bildandet av pseudopodierna, gör anknytningen till de fästade trombocyterna mera effektiv. Det är trombocyterna själva som frisätter flera olika substanser vilket aktiverar de omgivande trombocyterna. Detta leder till att en trombocytplugg bildas. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 182)

Tromboxan A₂ (TXA₂), en produkt av arakidonsyra, binder till en receptor som finns på trombocyternas yta som leder till att trombocyten aktiveras (King, 2017). Från trombocyternas granula frisätts ADP och binder till en ADP-receptor på trombocyten. Denna aktivering gör att trombocytreceptorn GPIIb – IIIa går igenom en konformationsförändring vilket gör att den kan binda till adhesionsproteinerna fibronektin, fibrinogen, VWF och trombospodin. Alla dessa proteiner kan binda flera trombocyter och detta gör att de kan verka som bryggor mellan trombocyterna. Denna mekanism gör trombocytaggregationen och för att trombocytpluggen skall kunna växa i hållfasthet och storlek är detta en förutsättning. Serotonin är en vasoaktiv substans som frisätts från trombocyten och ger kärlkontraktion. I samband med kärlskador bidrar serotonin med att minska blodförlusten. Den humorala koagulationens aktivering koordinerar bildningen av trombocytpluggen vilket leder till att enzymet trombin bildas. Trombin kan aktivera mera trombocyter men även ombilda plasmaproteinet fibrinogen till fibrin. Fibrin förstärker och förankrar den initiala trombocytpluggen genom att den bildar ett nätverk av fibrintrådar. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 182-183)

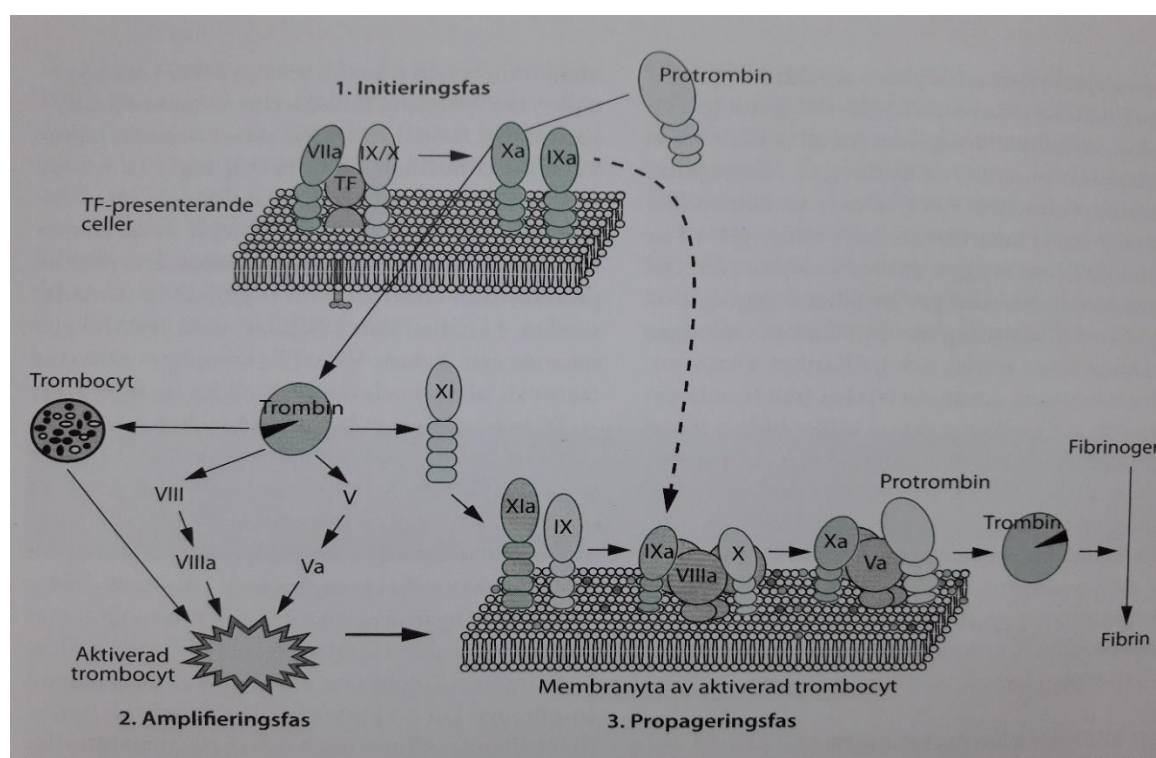
3.2.2 Plasmakoagulationen

Plasmakoagulationen innebär en rad proenzymaktiveringar som kulminerar när protrombin aktiveras till trombin. (Garthon & Juliusson, 2012, 287) Traditionellt delas plasmakoagulationen in i intrinsic – systemet, som startar av högmolekylärt kininogen, prekallikrein och faktor XII, och extrinsic – systemet, som startar med exponering av vävnadsfaktorn (tissue factor, TF). Intrinsic – systemet har en liten betydelse vid koagulationen in vivo. Detta belyses genom att brist på prekallikrein, faktor XII och högmolekylärt kininogen inte medför en ökad blödningsbenägenhet. I koagulationen är protrombin (faktor II) och faktorerna VII, IX, X, XI viktiga proenzymmer. Alla enzymaktiveringarna är kopplade till varandra. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 183; King, 2017) I slutsteget av plasmakoagulationen klyver trombin fibrinogen vilket bildar fibrinmonomerer. Dessa framställs till ett nätverk av fibrintrådar vilka fångar upp blodceller, gör att koagel bildas och sedan framkallar hemostas eller, vid onormal tillstånd, en tromb. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 183)

Koagulationsprocessen startar huvudsakligen med exponering av vävnadsfaktorn (TF). Detta görs av ett makromolekylärt komplex vilket består av en aktiverad faktor VII (VIIa) som är sammanhängande med vävnadsfaktorn. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 183) TF är den enda faktorn som inte hittas i cirkulationen, vilket till en del fungerar som en säkerhetsventil (Garthon & Juliusson, 2012, 287). Faktor VII är ett membranprotein som finns på cellernas yta i flera olika vävnader, t.ex. på fibroblaster i kärlväggen och på glatta muskelceller. Den aktiva formen av faktor VII är faktor VIIa och finns normalt i blodet där den utgör ungefär 1% av den sammanlagda mängden faktor VII. Enzymer som bildas under koagulationprocessen eller proteolytiska enzymer som frigjorts i samband med vävnadsskada aktiverar effektivt TF-bundet VII till VIIa. Koagulationen kan kort beskrivas enligt följande: ”Faktor VIIa/TF-komplexet aktiverar faktor IX till IXa och faktor X till Xa. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 183)

Härefter aktiverar komplexet emellan faktor IXa och dess kofaktor, faktor X till Xa och faktor VIIa. Därefter aktiveras protrombin till trombin av protrombinaskomplexet vilket omfattas av faktor Xa i komplex med kofaktorn, faktor Va. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 183; Garthon & Juliusson, 2012, 287) Aktiveringen av protrombin och faktor X sker på negativt laddade fosfolipiders yta som t.ex. visas av en aktiverad trombocyt. Faktorerna VII, IX, X

och protrombin måste genomgå en modifiering i samband med syntesen i hepatocyterna för att kunna binda till fosfatidylserin innehållande cellmembran och på det sättet uttrycka en maximal biologisk aktivitet. Detta sker när det K-vitaminberoende enzymsystemet karboxylerar 10-12 N-terminala glutaminsyrarester till γ -karboxyglutaminsyra (Gla). Detta gör att den här delen av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna får affinitet för kalciumjoner (Ca^{2+}). Kalciumjonbindningen inleder den konformationen vilket är en förutsättning för samverkan med biologiska membran med fosfatidylserininnehåll, t.ex. aktiverade trombocyter. Behandling med K-vitaminantagonister, t.ex. warfarin, hämmar γ -karboxyleringen, kalciumjonbindningen och membranaffiniteten misstas och hela koagulationsprocessen nedregleras. Ökningen av koagulationsenzymerna och deras substrat för celler är en förutsättning för att de biologiskt aktiva makromolekylära enzymkofaktorkomplexen skall bildas och för att deras substrat skall aktiveras samt faktorerna VII, IX, X och protrombin. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 183)



Figur 1: Plasmakoagulationen (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 184)

Blodkoagulationen kan delas in i tre olika faser, initieringsfas, amplifieringsfas och propageringsfas (Figur 1). I initieringsfasen startar koagulationen när en kärlskada uppstår och vävnadsfaktorn (TF), som uttrycks av celler, exponeras för blodet. I amplifieringsfasen kommer trombin, som initialt bildats av faktor Xa, att aktivera trombocyter och kofaktorerna

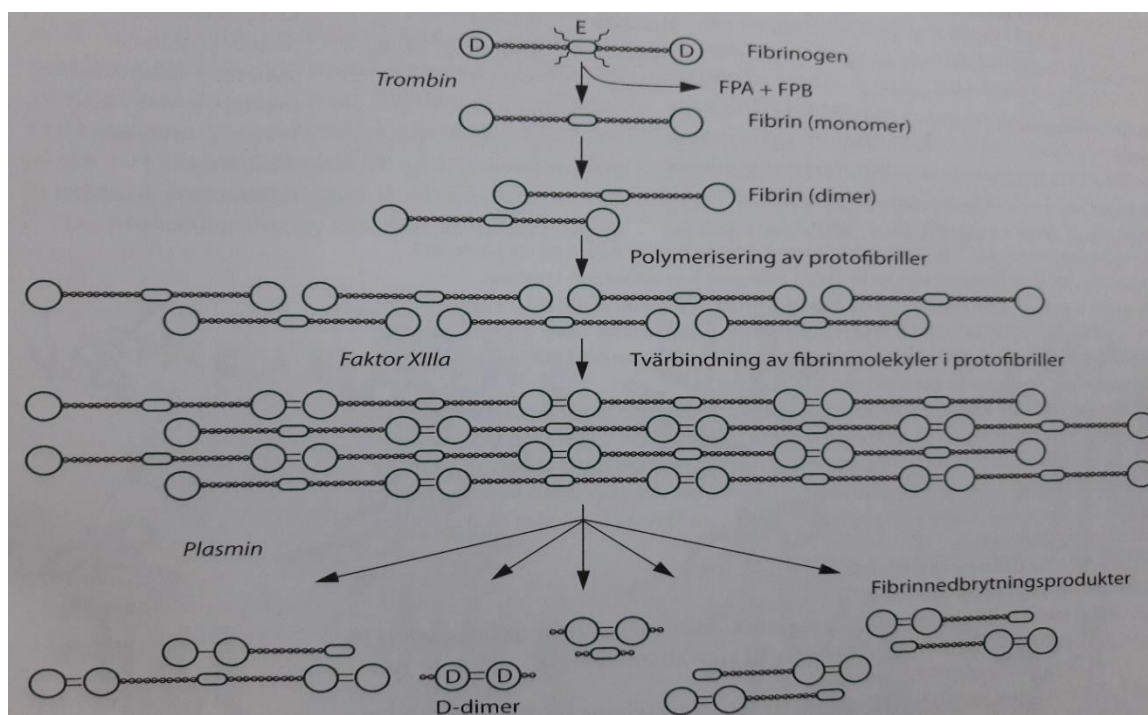
VIII och V. Faktor IXa söker sig till ytan av de aktiverade trombocyterna och kan där bilda ett Xas komplex med faktor VIIa. Detta komplex aktiverar faktor X till Xa vilket i sin tur bildar protrombinaskomplexet på trombocyternas yta. Trombin kan aktivera XI samt IX-molekyler. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 184; Hoffbrand & Moss, 2011, 322-323) I propageringsfasen bildas en stor mängd trombin för att sedan omvandla fibrinogen till fibrin (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 184).

En följd av vävnadsskada är när både faktor VII/VIIa och trombocyter kommer i kontakt med subendoteliala strukturer. Trombin som bildats i initieringsfasen kan diffundera bort från cellmembranet och stimulera flera trombocytadhesioner och aktiveringar vilket innebär att amplifieringsfasen startar. Det första trombinet som bildas aktiverar kofaktorerna faktor VII och V. Detta är en förutsättning för att Xas – och protrombinaskomplexet skall bildas. Tyngdpunkten av koagulationen har flyttats från de vävnadsfaktor – bärande fibroblasterna till de aktiverade trombocyternas yta vilka ingår i trombocytpluggen. Xas – komplexet bildas när faktor IXa diffunderar till närmaste aktiverad trombocyt där den binds till faktor VIIa. I propageringsfasen är protrombinaskomplexet och Xas – komplexet väldigt aktiva och mycket trombin bildas som sedan omvandlar fibrinogen till fibrinmonomerer. Receptorbundet trombin aktiverar även faktor XI till XIa som i sin tur binds till ytan av aktiverade trombocyter där den sedan aktiverar faktor IX till IXa. Detta gör att mera faktor Xa bildas. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 184)

3.2.3 Fibrinbildningen

Slutsteget i blodkoagulationen är omvandlingen av fibrinogen till fibrintrådar (Figur 2). Denna mycket komplicerade process inträffar precis på platsen för skadan och framkallas av trombin som är slutprodukt i koagulationsprocessen. Fibrinogenmolekylen är uppbyggd av tre par polypeptidkedjor, α -, β - och γ -kedjor och består av ca 3000 aminosyror. Fibrinogenmolekylen består av två anordnade halvor som är symmetriska. Båda halvmolekylerna består av en α -, β - och γ -kedja. Dessa tre polypeptidkedjorna verkar vara ihop snurrade med varandra till en struktur som liknar en trippelhelix. Halvmolekylerna är förenade via disulfidbryggor vilket gör att en central domän bildas med kompakt struktur. A- och β - kedjornas aminoterminaler sticker ut som fyra negativt laddade svansar från den centrala domänen. Dessa svansar kallas fibrinopeptider och klyvs bort av trombin (B från β -kedjan och A från α -kedjan) när fibrinogen aktiveras. När fibrinopeptiden A avlägsnas

blottas en polymeriseringsregion. Denna polymeriseringsregion samverkar med strukturer på den slutliga globulära domänen i någon annan fibrinmonomer och leder sedan till polymerisering. Polymeriseringen kan ske på ett sätt som leder till förgrening av fibrintrådar när fibrinopeptid B avlägsnas. Detta leder till att ett luckert fibrinnätverk bildas som blodkropparna sedan fastnar i. Varje enskild tråd i koaglet har en tjocklek som motsvarar flera hundra fibrinmonomerer. Fibrintrådarna hålls samman av icke kovalenta bindningar i detta stadiet. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 184-185)



Figur 2: Bildning och nedbrytning av fibrin. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 185)

Inverkan av faktor XIII, ett plasmaprotein som också hittas i trombocyterna, omvandlar lösligt fibrin till olösligt fibrin. Proenzymet faktor XIII aktiveras av trombin till faktor XIIIa. Faktor XIIIa är ett transglutaminas vilket kovalent binder samman intilliggande fibrintrådar i fibrinpolymererna. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 187; Garthon & Juliusson, 2012, 287) Upp till sex tvärbindningar per fibrinmonomer kan bildas under optimala förutsättningar. Tvärbindningen gör fibrinnätet mekaniskt mycket starkare och mera resistent för fibrinolys. Medfödd brist på faktor XIII, vilket ger blödningssymtom, kan förekomma men är mycket sällsynt. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 185, 187)

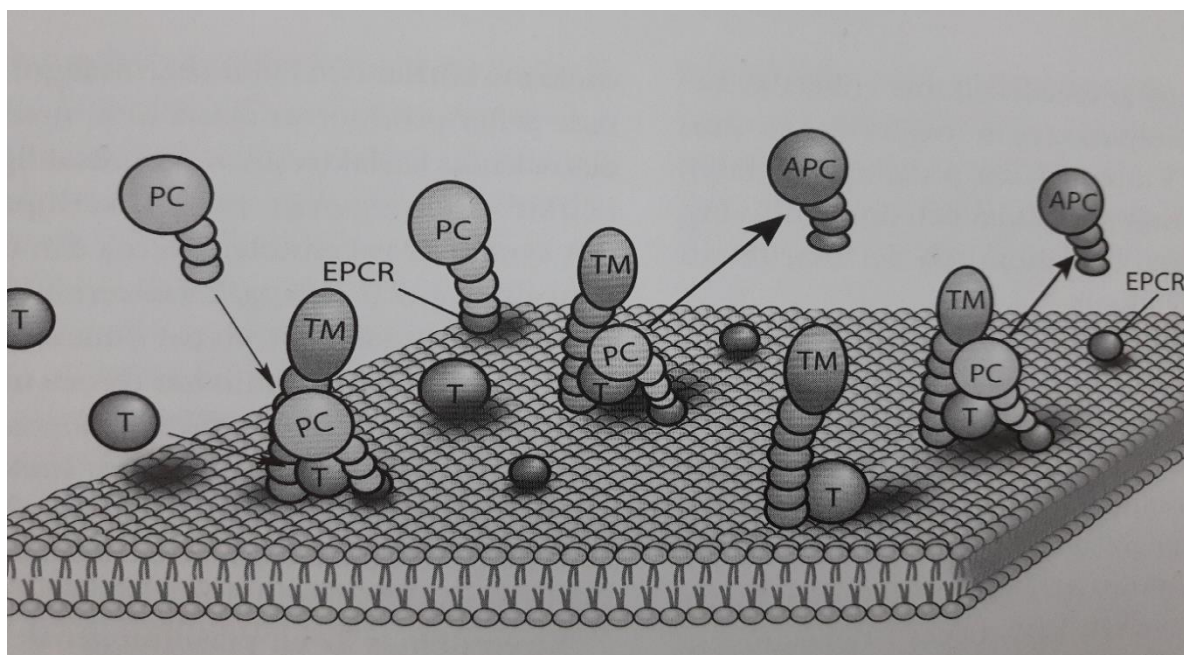
3.2.4 Reglering av blodkoagulationen

Blodkoagulationen är noggrant reglerad in vivo och begränsad till det skadade området. Fibrinnätet som bildas gör att trombocyterna är mindre tillgänglig för de cirkulerande koagulationsproteinerna. Detta gör att processen har en benägenhet för att bli självbegränsande in vivo. De bildade enzymerna inaktiveras snabbt av proteashämmare, antitrombin, samt när enzymer, kofaktorer och enzymhämmarkomplex späds ut och sedan förs bort med blodcirkulationen. Till koagulationsprocessen hör även negativ feedback – reglering. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 187)

Störst betydelse för blodkoagulationen har proteashämmarna TFPI (tissue factor pathway inhibitor) och antitrombin. TFPI består av flera hämmardomäner vilket gör att den kan hämma både faktor VIIa och faktor Xa samtidigt. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 187; Garthorn & Juliusson, 2012, 289) Detta ger en effektiv kontroll av koagulationen. Serinproteashämmaren antitrombin, nära besläktad med α 1-antitrypsin, kan inaktivera faktor IXa, faktor Xa, faktor XIa och trombin. Hastigheten för komplexbildningen mellan enzym och hämmare ökar markant vid närvaro av heparin som här fungerar som katalysator. Den höga molära koncentrationen antitrombin och den effektiva komplexbildningen i blodet gör att det kan verka märkligt att blodet koagulerar alls. Detta beror delvist på att faktor Xa, som i protrombinaskomplexet är bundet till Va på trombocyternas yta, skyddas från att antitrombin skall inaktiveras. Det finns inget heparin i blodet även om blodet in vivo bär sig åt som det vore hepariniserat. Heparin finns däremot på endotelcellernas yta och fungerar som kofaktor för antitrombin, t.ex. vid inaktivering av trombin. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 187-188)

Komplexet emellan trombin och antitrombin har en lägre affinitet, benägenhet att reagera, än fritt antitrombin för heparinsulfat. När detta komplex lämnar kapillären tas det snabbt upp av hepatocyter och bryts sedan ner till aminosyror. Inaktiveringen av komplexet sker genom att enzymet, t.ex. trombin, startar en klyvning av hämmarens peptidkedja intill en specifik aminosyra. En kovalent bindning bildas mellan hämmaren och enzymet. Till näst genomgår hämmaren en stor konformationsförändring då enzymets aktiva del kompliceras och molekylen överförs från hämmarens ena pol till den andra polen. Ett kovalent 1:1-komplex har bildats mellan enzym och hämmare vilket är enzymatiskt inaktivt. Halveringstiden i

plasma för enzymhämmarkomplexen är ganska korta, ca 20 minuter. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 188)



Figur 3: Aktivering av protein C. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 189)

Protein C antikoagulationssystemet har stor betydelse för regleringen av blodcirkulationen in vivo. Detta kan påvisas genom att homozygot brist på protein C, eller kofaktorn protein S, kort efter födelsen är letal. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 188; King, 2017) Protein C är ett K-vitamin beroende proenzym för ett serinproteas och liknar till strukturen faktorerna IX, VII och X. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 187; Garthon & Juliusson, 2012, 289) Aktiveringen av protein C sker i kapillärbädden av trombin vilket har bundit sig till membranproteinet trombomodulin (Figur 3). Efter att trombin har bundit till trombomodulin kan den inte längre omvandla fibrinogen till fibrin, den förlorar sin koagulationsaktivitet. Detta är en förutsättning för att utfällt fibrin inte skall förstöra kapillärsystemet. Trombin bundet till trombomodulin är en effektiv aktivator av protein C. Protein C har en specifik receptor (EPCR – endotelial protein C receptor) som hittas på endotelcellerna och underlättar aktiveringen ytterligare. Aktiverat protein C (APC) degraderar kofaktorerna, VIIIa och Va, genom att proteolysen blir begränsad. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 188; Garthon & Juliusson, 2012, 289; King, 2017) Efter degraderingen kan faktor Va inte längre binda till faktor Xa och faktor VIIIa:s bindning av faktor IXa blir bristfällig. Detta gör att aktiveringen av protrombin och faktor X minskar kraftigt. I likhet med andra K-vitaminberoende proteiner erfordrar APC närvaro av kalciumjoner och cellmembran samt stimuleras dess aktivitet av

kofaktorn protein S. En stor del av protein S i plasma är komplexbundet med C4b-bindande protein vilket mestadels är fritt protein S och fungerar som kofaktor till APC. APC hämmas långsamt av ett seprin, inte antitrombin, vilket kallas protein C-hämmaren. I plasma är halveringstiden för APC lång, ca 20 minuter, och detta gör att APC verkar som ett cirkulerande antikoagulans. En dominerande orsak till venös trombossjukdom är resistens mot APC. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 188)

3.2.5 Det fibrinolytiska systemet

Efter koagulationsprocessen skall fibrinkoagel lösas upp som en del i läkningsprocessen och detta kräver att fibrinet degraderas. Enzymet som bryter ned fibrinet är plasmin. Plasmin bildas från proenzymet plasminogen, som cirkulerar i plasma. Det centrala steget i fibrinolysen är aktiveringen av plasminogen till plasmin. Plasminets serinproteasdel utgörs av molekylen C-terminala del. I N-terminala delen finns fem så kallade kringelstrukturer, vilka innehåller lysinbindande ställen. Dessa ställen ger både plasminogen och plasmin hög affinitet för lysiner i fibrin. Det fibrinolytiska systemets syntetiska hämmare ϵ -aminokapronsyra (Epsikapron) och 4-amino-metyl-cyklohexan-karbonsyra (tranexamsyra, Cyklokapron; Cyklo – F) är ett par lysinanaloger som hämmar aktiveringen av plasminogen till plasmin. Plasminogenets affinitet för fibrin minskar när de binds till de lysinbindande platserna i kringelstrukturerna. Normalt startar aktiveringen på fibrinets yta men dessa fibrinolyshämmare reducerar aktiveringshastigheten kraftigt. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 188, 190)

Karboxylpeptidaset TAFI ("thrombin activatable fibrinolysis inhibitor"; också kallad prokarboxylpeptidas B) är en länk mellan fibrinolysen och koagulationen eftersom den kan hämma fibrinolysen. Aktiveringen av TAFI sker på endotelcellernas yta av komplexet mellan trombin och trombomodulin. Aktivt TAFI stabiliserar fibrin när den klyver de C-terminala lysinerna. Detta leder till att plasmin, plasminogen och tPA (tissue plasminogen activator) förhindras att binda till fibrin. Plasminhämmaren (tidigare α 2-antiplasmin) är det fibrinolytiska systemets kvantitativa dominerande hämmare. Plasminhämmaren är ett seprin och inaktiverar plasmin när den bildar ett 1:1-komplex med enzymet. Den har hög affinitet för fibrin liksom plasminogen – plasmin komplexet. Bundit plasmin till fibrin är dock skyddat mot inaktivering av plasminhämmaren. En viktig roll vid reglering av fibrinolysen

har plasminogenaktivatorhämmarna och de viktigaste är typ 1 (PAI-1) och PAI-2 vilka hör till seprinerna. (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 188, 190-191)

3.3 Blodprovstagning

Från ett blodprov kan man undersöka många olika parametrar vilket gör att det är viktigt att provtagningen lyckas. Provtagarens uppgift är att kontrollera patientens identitet och att patienten har förberett sig rätt för de blodprov som skall tas. Efter det tar provtagaren blodproven, bereder och förvarar blodprovet korrekt så att det är representativt och av hög kvalitet. Ett blodprov tas vanligen som venprov eller kapillärprov från fingerspetsen. Hos nyfödda tas kapillärprov från hälen. Beroende på situation kan blodprov också tas från artär. Blodprov kan undersökas som helblod eller så kan de avskiljas och då undersöks plasma, serum eller blodceller skilt. (Matikainen, et al. 2016, 58)

3.3.1 Provtagaren

Bästa möjliga resultat vid blodprovstagning fås genom att följande faktorer följs. Provtagaren bör planera provtagningen, använda en lämplig plats för provtagningen, god kvalitet på provtagningen genom att själv inneha en utbildning om provtagning, använda god och lämplig material, tillgång till information vid olyckshändelse, undvika kontaminering av provtagningstillbehör samt utföra en kvalitativ blodprovstagning. (WHO, 2010, 12) Provtagaren bör förbereda sig väl innan själva provtagningen genom att kontrollera att alla tillbehör som behövs är nära till hands och användbara. Tillbehörens förfallodag kontrolleras samt att de förvarats på rätt sätt innan provtagningen. Noggranna och rätta arbetsmetoder försäkrar lyckad provtagning och skyddar både provtagaren och patienten under själva provtagningen. För att undvika infektionsspridning är det viktigt med god aseptik hos provtagaren och under själva provtagningen. Detta kan göras genom god handhygien, ren provtagningsomgivning och tillbehör samt genom att följa aseptikens principer. Provtagaren bör vara ren, frisk och ha hel hy vilket är de bästa skydden mot infektioner. Långt hår skall sättas upp, stora örhängen skall tas bort. Ringar, klocka eller armband får inte användas eftersom de samlar smuts och mikrober. Skyddshandskar används vid behov, t.ex. vid isoleringsfall. Avsikten med användningen av handskar är att skydda patienten och provtagaren från varandras mikrober samt provet för utomstående mikrober.

Mun- och nässkydd används vid dropp- och luftsmitta samt när det finns risk för sekretstänk. (Matikainen, et al. 2016, 24-26)

3.3.2 Identifiering

Grunden för tillförlitlighet av provtagning och laboratorieresultat är att provet tas av rätt patient. Därför är det viktigt att patienten identifieras enligt givna förfaringsmetoder. Vid blodprovstagning används två olika identifieringsätt. Förutom att patienten visar sitt KELA-kort eller annat identitetskort bes patienten säga sitt namn och personsignum. Det räcker inte med att patienten endast säger sitt namn. Provtagaren skall inte fråga patienten: ”Är du Förnamn Efternam?” utan patienten skall själv säga sitt namn. Ifall patienten inte själv kan identifiera sig på ett pålitligt sätt måste patienten identifieras på ett annat sätt, t.ex. av egenvårdare eller anhörig som är med. På bäddavdelningar identifieras patienter från deras identifieringsarmband eller med hjälp av vårdpersonalen. Det är speciellt viktigt med identifiering när blodprov relaterade till blodtransfusion tas. I de här fallen identifierar provtagaren patienten på vanligt sätt men även en till person, provtagare eller vårdpersonal, identifierar patienten. (Matikainen, et al. 2016, 37-38)

3.3.3 Kapillärprov

Kapillärprov, också kallad hudsticksprov, tas när venerna är svåra att hitta, när de är väldigt små och tunna, och när provmängden för laboratorieprovet är väldigt liten. I vissa fall rekommenderas det att man tar kapillärprov istället för venprov. Hos diabetiker kan det ibland ordinerar kapillärprov för att kontrollera blodets glukoshalt och i samband med blodgivning kontrolleras hemoglobinhalt med kapillärprov. (Matikainen, et al. 2016, 58) Kapillärprov skall inte tas av patienter som är uttorkade eller har dålig perifer blodcirkulation (Hirvelä & Ojanperä, 2016). Kapillärprov tas mycket på barnavdelningen och på nyföddas intensivavdelning. Vanligtvis tas det bara kapillärprov av barn på grund av barns vener är för små att sticka i och för att deras totala blodvolym är liten. (Matikainen, et al. 2016, 58) Vid användning av kapillärprov är det en förutsättning att blodprovet tas på rätt sätt, rätt teknik och att huden är varm. Är det ordinerat blodgasanalys skall huden alltid värmas innan provtagningen. (Hirvelä & Ojanperä, 2016)

Kapillärprovtagning har ökat hos vuxna på vårdhem och i hemmen. En orsak till detta är P-INR-undersökning som mäter blodets koagulationstid vilket måste kontrolleras hos dem som använder antikoagulationsläkemedel. Användningen av kapillärprov i laboratoriet har minskat på grund av att instrument för venprovtagning har utvecklats och gjort att venprovtagningen blivit lättare att utföra. Kapillärprov orsakar lite smärta och provtagningstekniken är lätt men de går inte att förvara länge och det kommer alltid med lite vävnadsvätska i provet. Detta gör att resultaten för kapillärprov inte stämmer överens med venprov, de har egna referensvärden. Vid kapillärprovtagning löper det större risk för blodsmitta än vid venprovtagning för provtagaren. (Matikainen, et al. 2016, 59)

Tillbehör som behövs för kapillärprovtagning är värmepåse, engångs- eller fabriksrena handskar, rengöringsmedel, tvättlappar för huden, lansett, kapillär- eller mikrorör, plåster, kylpåse, magneter och id-etikett. Värmepåse används för att värma provtagningspunkten, speciellt hos nyfödda. Engångshandskar använder provtagaren för att skydda sig själv från blodsmitta och patienten för mikrober. Hudområdet där provtagaren sticker putsas med tvättlapp och rengöringsmedel för att få bort mikrober från platsen. Lansett används för att göra hål i huden så att kapillärprov kan tas. För att samla upp blodet behövs kapillär- eller mikrorör vilka används när det behövs blod mellan 10-100µl. När provtagningen är färdig sätts plåster på för att stilla blödningen. Kylpåse används ifall undersökningen kräver kyltransport och magneter används till att blanda om kapillärrör. Patientens id-etikett fästs på kapillär- eller mikroröret noggrant så att den inte faller bort. Beroende på vilket prov som tas skall det tas i rätt mikrorör. Serumprov skall i mikroröret med röd kork, citratplasma i mikroröret med ljusblå kork, heparinplasma i mikroröret med grön kork, EDTA-helblod i röret med rosa kork, citrat helblod i röret med svart kork och oxalat- eller citratfluorid helblod och plasma i röret med grå kork. (Matikainen, et al. 2016, 61-62) För att undvika nedbrytning av celler och läckage av blodgas bör kapillärprov tas i rätt ordningsföljd (tabell 1). Ifall det samtidigt tas P-INR prov skall det tas från första bloddroppen. (Hirvelä & Ojanperä, 2016)

Tabell 1: Ordningsföljd på provrör vid kapillärprovtagning. (Hirvelä & Ojanperä, 2016)

Ordningsföljd på provrör vid kapillärprovtagning	
1	Kapillärrör
2	EDTA-rör
3	Heparinrör
4	Serumrör

Kapillärprov tas av barn och vuxna från fingerspetsen och av nyfödda från hälen. Vid behov kan man det också tas från örsnibben. Det rekommenderas att långfingret och ringfingret används för kapillärprov. Lillfingret eller tummen bör inte användas på grund av att vid inflammation kan inflammationen spridas vidare upp mot handen. Hos högerhänta strävar man till att ta kapillärprov från vänster hand och hos vänsterhänta från höger hand. Stickpunkten är på sidan av fingerspetsen, inte i mitten eller uppe i mitten nära nageln. Därför att det tar mest ont om man sticker i mitten av fingerspetsen. (Matikainen, et al. 2016, 62-63) Huden vid stickpunkten bör vara hel och ren, och inte stuckit i mycket från tidigare. Kapillärprov skall inte tas från ett ställe där det är dålig blodcirkulation, inflammation, svullnad eller blåmärke. (Hirvelä & Ojanperä, 2016)

Provtagaren skall använda handskar vid kapillärprovtagning. Provtagningen startar med att stickpunkten putsas med rengöringsmedel. Huden torkas utåt från stickpunkten. Undvikas bör att torka fram och tillbaka över stickpunkten för att då flyttas bara mikroberna fram och tillbaka på huden. Rengöringsmedlet skall torka innan man sticker hål i huden med lansett. Det är viktigt att låta huden torka för att undvika att det svider vid stickpunkten, att röd blodkroppar faller sönder om de kommer i kontakt med rengöringsmedlet, och att bloddroppen flyter ut, det gör den inte på torr hud. (Matikainen, et al. 2016, 63)

Vid kapillärprov från fingerspetsen tas ett stadigt och hårt grepp om fingret så att den blir hårdare och röd till färgen. Sedan görs ett snabbt stick med lansetten. Hos ett barn räcker det med 1,4 mm djupt stick medan hos vuxna bör det vara minst 2,0 mm djupt stick. Greppet om fingret lättas så att blodet kan rinna fritt nedåt. Den första bloddroppen torkas bort för den innehåller vävnadsvätska men inte om P-INR skall tas för den kräver första bloddroppen.

Prov av hög kvalitet fås med försiktig pumpning medan stark kompression av fingret kan orsaka hemolys och vävnadsvätska kommer med i provet. Det ordinerade provet samlas upp i rätt provtagningsrör. Efter att provtagningen är klar trycker man på stickpunkten med en tork så att blodet koagulerar. (Matikainen, et al. 2016, 63-64; Hirvelä & Ojanperä, 2016)

3.3.4 Venprov

Fördelen med venprov är att det på samma gång går att ta flera provrör och från ett provrör går att göra flera olika blodprovsundersökningar. Venprov går att undersöka som helblod eller så avskilja till serum, plasma eller blodceller. Venerna delas in i djupa och ytliga vener. Djupa vener hittas bredvid artärer och de är ofta namngivna efter den närliggande artären. Ytliga vener ligger direkt under huden och nära dem finns inga artärer. Venprov tas från ytliga vener. (Matikainen, et al. 2016, 65-66)

Venprov tas i första hand från armveckets vener. Dessa vener är *vena mediana cubiti*, *vena cephalica* och *vena basilica*. Mest används *vena mediana cubiti* för att den är ytlig och i mitten av armvecket samt tar det minst ont för patienten om det sticks där. Ifall inget blodprov fås från armvecket kan underarmens och handryggens vener användas. Ifall patienten har en infusion rekommenderas det att venprov inte tas från samma arm eftersom läkemedelsinfusionen kan påverka resultatet. Om venprovet måste tas från armen med infusionen bör infusionen stängas av och efter att infusionen varit stängd i ca 10 minuter kan venprovet tas. Detta bör göras så att blodvärdena balanserar sig. Venprov kan tas från vristen eller fotryggen men det bör göras endast ifall det inte går att få venprovet någon annanstans ifrån. Venprov skall inte tas från ett område som har ärr, är svullet, har blåmärken eller armen varifrån dialysbehandling görs. Områden med tatueringar och utslag bör också undvikas för att det är stor risk för inflammation vid dessa områden. (Matikainen, et al. 2016, 67-68; Byskata, Holma, Kaila, Kuopus, Männistö, Pirkola, Sepänniemi, Rowe, Suuronen & Toivola, 2018)

Tillbehör för venprovtagning är stas, rengöringsmedel och tork, fabriksrena handskar, adapter eller nålhållare, nål, vakuumnål eller fjärilsnål provrör, provrörshållare, avfallskärl för nål, tejp och patientens id-etikett. Stasen är som ett bälte som späns om armen för att venerna skall komma fram bättre. Rengöringsmedel och tork används för att tvätta huden vid instickstället. Venprov kan tas med flera olika nålar. Vakuumnål är en nål vars nedre del

är skyddad med latexskydd. Nålen sättes fast i en adapter och efter att nålen stuckits in i venen sättes provröret in i adaptern. Nedre delen av nålen går in i provröret och latexskyddet stiger upp i adapterns övre del. Det är vakuum i provröret vilket gör att det suger in så mycket blod det behövs i provröret. När provröret tas bort går latexskyddet tillbaka på nålens nedre del. Det finns även olika vakuumnålar och ända sedan säkerhetsnålar kom har nålsticksolyckor minskat markant. Fjärilsnålen har en tunn plastslang mellan nålen och adaptern. Den har även vingar där nålen slutar vilket gör det lättare att ta venprov från ytliga vener, t.ex. på handryggen. Nålen går att tejpa fast på patienten så att provtagaren har båda händerna fria vid behov. Nålen som används vid öppet system är öppet i andra ändan vilket gör att blodet rinner direkt ut efter insticket. Öppet system används när patienten har tunna och sköra vener eftersom vakuumenteknik kan göra att venerna går sönder eller venens väggar sugts samman så att blodet inte kommer in i vakuumsröret på grund av undertrycket. Till adaptern fästes nålen innan provtagning samt sätts provröret in i adaptern när venprovet tas.

Det finns flera olika provrör och det är de ordinerade blodproven som bestämmer vilka provrör som skall användas. Efter provtagningen sätts en tork på insticksstället och sedan tejpas den fast för att stilla blödningen. Patientens id-etikett klistras fast på provröret och det är viktigt att det görs när patienten är närvarande. (Matikainen, et al. 2016, 68-72) Blodproven P-TT-INR, P-TT-% och P-APTT kan tas direkt, utan att något extra rör tas, ifall vakuums- eller öppenteknik används. Vid andra koagulationsprov bör ett extra rör tas eftersom vävnadsvätska kan påverka resultatet. Vid användning av fjärilsnål bör ett extra rör tas först för att få slangen fylld med blod ifall första röret som skall tas är ett koagulationsrör, sänkarör eller ett prov som inte får kontamineras med luft, t.ex. blodgasundersökning. (Byskata, et al. 2018)

3.3.5 Provtagningsteknik

Provtagaren samlar först all material och tillbehör som behövs för provtagningen och placerar dem så att de är nära till hands. Tillbehör för venprovtagning är stas, rengöringsmedel och tork, fabriksrena handskar, adapter eller nålhållare, nål, vakuumnål eller fjärilsnål, provrör, provrörshållare, avfallskärl för nål, tejp och patientens id-etikett. Det är viktigt att provtagaren identifierar patienten, ber om hela namnet och personbeteckning så att det är rätt patient, och förbered patienten genom att förklara vad som kommer att hända näst. (WHO, 2010, 13)

När ett venprov skall tas av en patient bes patienten sätts sig ner i provtagningsstolen och sträcka ut armen med armvecket uppåt. På sjukhus tas venprov oftast när patienten är liggande. För att få mera stöd kan en dyna sättas under armen varifrån venprovet tas. Stasen sättes fast, 7-10 cm ovanför armvecket, runt armen och den bör användas så lite som möjligt. (Matikainen, et al. 2016, 72-73; WHO, 2010, 13-14) Den används för att venen skall hittas bättre och endast när det finns behov. När stasen späns bör provtagaren, t.ex. ha ett finger under stasen så att patientens hud inte lämnar i kläm. Stasen får vara spänd i 1 minut åt gången. Hålls den spänd längre stiger blodtrycket lokalt. Detta gör att plasma och småmolekylära ämnen flyttar sig från blodkärlen till vävnaden vilket ändrar sammansättningen i blodet. När venen har hittats släpps stasen och den bör hålls utsläppt några minuter innan den späns på nytt. Vid vissa koagulationsundersökningar bör ingen stas alls användas. Venen hittas bäst genom att känna med pekfingret korsvis från armen. Venen känns mjuk, följsam och elastisk under huden. En del människor har en väldigt ytlig artär i armvecket. I artären kan man känna pulsslagen vilket man inte kan göra hos vener. Om det finns en möjlighet att artären punkteras bör provtagaren välja en annan stickpunkt.

Undvikas bör att patienten pumpar knytnäven för att det gör att venen rör på sig och ökar ventrycket på samma sätt som stasen. När instickspunkten har hittats rengörs området med en tork med rengöringsmedel på. Provtagaren torkar en gång med tork från instickspunkten utåt. Sedan skall området torka innan själva insticket görs eftersom rengöringsmedlet bryter ner röda blodkroppar ifall de kommer i kontakt i provröret. Efter att området rengjorts får provtagaren inte röra området med fingrarna. Ifall provtagaren måste göra det skall området rengöras på nytt. (Matikainen, et al. 2016, 72-73) Handhygien hos provtagaren är också väldigt viktigt vid venprovtagning. Provtagaren bör tvätta händerna med tvål och vatten eller med desinficeringsmedel ifall inget synligt smuts finns på händerna. Efter att händerna är rena och torra sättes fabriksrena handskar på. (WHO, 2010, 14)

Venprov tas i första hand med vakuumteknik eftersom det är ett slutet system. Venen varifrån blodprovet skall tas hålls på plats genom att provtagaren trycker mot venen med ett brett grepp. Detta görs en bra bit under själva instickspunkten vilket gör att provtagaren är noga med att inte kontaminera instickspunkten, den egna handen inte är i vägen och vinkeln på nålen inte blir för snäv. Venen flyttar lätt på sig om den inte hålls på plats. Det är viktigt att berätta för patienten när det sticks så att patienten inte blir skrämmd och drar undan armen. Nålen förs in längsmed venen i en vinkel på 25-40 grader, beroende på venens placering.

Nålens ena sida är slipad och den går att använda både så att den pekar uppåt eller nedåt. (Matikainen, et al. 2016, 74; WHO, 2010, 15)

När nålen är inne i venen kan provtagaren släppa handen som håller venen på plats och använda den handen till att fylla provrören. Efter att nålen är inne i venen och provröret börjar fyllas skall stasen släpps lös. Adaptern hålls i med ett stadigt grepp och provtagaren stöder sin hand mot patientens arm för att hålla nålen och adaptern stilla och på plats i venen. När provröret är fyllt, tas den bort och ett nytt provrör sätts in i adaptern. Det är viktigt att trycka försiktigt in provröret i adaptern så att nålen inte går genom kärlväggen och på samma sätt varsamt när provröret tas ut så att inte nålen dras ut ur venen. (Matikainen, et al. 2016, 74) Provröret tas inte bort förrän den är helt fylld, inget mera blod kommer in i röret. När provröret tas ut ur adaptern blandas den om direkt så att det tillsatta ämnet i provröret blandas om med blodet. Den rätta fyllnadsmängden i provröret är $\pm 10\%$ av den optimala fyllnadsmängden. Ifall det är frågan om ett provrör med flytande antikoagulans i, t.ex. citatrör, är det viktigt att provröret fylls exakt med den mängd det skall vara i provröret för att blodprovet skall godkännas. Ett felaktigt förhållande mellan prov och antikoagulans kan orsaka felaktigt resultat. Provrör som inte fyllts tillräckligt eller för mycket kan också påverka andra undersökningar än bara koagulationsundersökningar. (Byskata, et al. 2018) När alla provrör är fyllda dras nålen och adaptern tillsammans bort ur venen. Samtidigt hålls tork ovanför instickstället så att direkt nålen dras ut trycks tork mot instickstället för att stilla blödningen. Efter en stund sätts en tejp bit på tork så att den hålls på plats. Patienten bes trycka mot instickstället en stund efteråt för att undvika att ett blåmärke uppstår. (Matikainen, et al. 2016, 74-75)

När ett venprov måste tas från ett besvärligt ställe är det bra att använda en fjärilsnål, t.ex. på handryggen där venerna är tunna. Hos de flesta nålar idag ser man direkt efter att man stuckit om nålen är i venen eller inte. Blodet stiger upp i nålen men inte längre innan provröret sättes i adaptern. Fortfarande är det vakuumteknik som används. När citatrör används är det viktigt att ett extra rör tas innan själva citatröret. Det är viktigt att rätt mängd blod kommer i dessa provrör så därför tas ett extra rör för att fylla slangen och få bort luften. Ibland måste öppenteknik användas eftersom patienten har så sköra och tunna vener så att det inte går att använda vakuumteknik (Byskata, et al. 2018). Vid öppen teknik används samma provrör som vid vakuumteknik men korken tas bort. Direkt när nålen gått in i venen börjar det rinna ut blod från andra ändan av nålen. Det öppnade provröret sättes under nålen

så blodet får rinna ner i det. Det är bra att ha en tork under nålen så att det inte klottar så mycket blod på patienten. När det är rätt mängd blod i provröret byter man till nästa provrör. Provröret skall fyllas till markeringen som finns på provrörsetiketten. När det sista provröret är fyllt tas nålen ut på samma gång provröret är fyllt och skall tas bort. Direkt efter att provrören är fyllda sättes kork på och de blandas om. Provtagaren bör använda handskar vid öppen teknik för att skydda sig. (Matikainen, et al. 2016, 75-77)

3.3.6 Ordningsföljd för venös blodprov

När vakuumteknik används finns det en teoretisk möjlighet att de tillsatta ämnen i provrören kan, via nålen, föras vidare till nästa provrör vilket påverkar venprovernans kvalitet. Därför finns det en rekommenderad ordningsföljd för hur provrören skall tas. Även tillverkarna av provrören kan ge egna rekommendationer för ordningsföljden av provrör vid blodprovstagning. Genom ordningsföljden för provrören vid provtagningen försöker man undvika att antikoagulationsmedlen skall reagera med varandra. (Matikainen, et al. 2016, 77) Med ordningsföljden försöker man även undvika kontaminering av blododlingsflaskor samt förändringar i resultaten för koagulationssystemets aktivitet. (Byskata, et al. 2018)

Tabell 2: Ordningsföljd på provrör vid vakuumteknik enligt Nordlab och Huslab.
(Byskata, et al. 2018; Osman, 2017)

	Provrör	Färg på kork
1	Blododling	Aerob och anaerob flaska (olika färger)
2	Citratrör	Ljusblå
3	Serum- och serumgelrör	Serumrör: Röd Serumgelrör: Röd eller gul
4	Heparin och heparingelrör	Ljusgrön
5	Spårämnesrör	Mörkblå
6	EDTA-rör	Lila
7	Citratrör för B-La	Svart
8	Fluoridrör	Grå

Tabell 3: Ordningsföljd på provrör vid vakuumteknik enligt NCCL. (Matikainen, et al. 2016, 79)

	Provrör	Färg på kork
1	Blododling	Aerob och anaerob flaska (olika färger)
2	Serumrör utan tillsatsämnen	Serumrör: Röd
3	Citrtrör Citratrör för B-La	Citratrör: Ljusblå Citratrör för B-La: Svart
4	Andra serumrör	Röd eller orange
5	Heparinrör	Ljusgrön
6	EDTA-rör	Lila
7	Flouridrör	Grå

Det finns lite olika åsikter om ordningsföljden på hur provrören skall tas vid vakuumteknik. Enligt Nordlab och Huslab är ordningsföljden lite annorlunda än enligt NCCL (National Committee for Clinical Laboratory standards). Nordlab går efter rekommendationer från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (tabell 2). Skillnaden i ordningsföljden är mellan citratrör och serumrör. Enligt CLSI skall citratrör tas efter blododling och före serumrör medan enligt NCCL skall serumrör utan tillsatsämnen tas efter blododling, sedan citratrör, och efter det de resterande serumrören, t.ex. serumgelrör (tabell 3). (Matikainen, et al. 2016, 79; Byskata, et al. 2018)

Det är viktigt att det inte kommer antikoagulantia i serumrör. Därför tas serumrör först vid provtagningen, ifall ingen blododling skall tas. Koagulationsblodprov skall tas tidigt för att koagulationsmekanismen startar direkt när nålen går in i venen. Detta betyder att citatrör skall tas direkt efter serumrör. Citratrören skall inte tas först för att vävnadsvätska som kommer med påverkar koagulationsreaktionen i provröret. Tidigare rekommenderades det att ett extrarör togs före koagulationsundersökningsröret med det rekommenderas inte mera. (Matikainen, et al. 2016, 77) Blodproven P-TT-INR-, P-TT-%- ja P-APTT kan tas först utan att något extrarör tas före ifall vakuumnål eller öppenteknik används. Använder provtagaren fjärilsnål skall ett extra rör tas först ifall koagulationsundersökningsröret är det enda röret som skall tas. (Byskata, et al. 2018; Nikiforow, 2015) Undantagsfall är när enskilda

koagulationsfaktorer skall undersökas, då skall ett extrarör eller ett serumrör tas före. Vid öppen teknik är det kroppens reaktion, vävnadsvätskan och den ökade risken för hemolys som påverkar ordningsföljden vid provtagningen. (Matikainen, et al. 2016, 77, 80)

3.4 Koagulationsundersökningar

Det finns många olika koagulationsundersökningar varav några utvalda koagulationsanalyser redogörs för nedan. Koagulationsanalyserna som redogörs för är aktiverad tromboplastintid (P-APTT), tromboplastintid (P-TT-INR), antitrombin (P-AT3) och fibrinogen (P-Fibr). Dessa koagulationsanalyser har valts ut eftersom de är vanliga och viktiga koagulationsanalyser.

3.4.1 Plasmakoagulationsanalyser

Aktiverad partiell tromboplastintid (P-APTT) är en screeningmetod som vanligen används för att undersöka defekter i intrinsic-systemet. APTT metoden mäter aktiviteten av prekallikrein, faktor XII, högmolekylärt kininogen, protrombin, faktorerna XI, IX, VIII, X, V och fibrinogen. APTT är en gammal metod som fortfarande används mycket. Analysen av APTT ger efter några minuter en standardiserad aktivering av intrinsic – systemets första steg, den så kallade kontaktaktiveringen, vilket leder till att faktor XIa aktiveras. Detta görs med en inledande inkubation av plasma tillsammans med ett APTT – reagens. Den resterande koagulationsprocessen fortgår sedan med närvaro av negativt laddad fosfolipid och kalcium tills koagulationen mäts. Indikationen för APTT är kontroll av koagulationsfaktorernas aktivitet i intrinsic – systemet, faktor V och faktor X. Vid utredning av misstanke för lupus antikoagulans/antifosfolipidsyndrom samt vid kontroll av heparinbehandling, även en del andra antikoagulantia och inför operation om det finns misstanke för ökad blödningsbenägenhet. (Nilsson Ehle, et al. 2012, 198)

APTT tas i citratplasmarör och bör centrifugeras så snabbt som möjligt efter provtagning (Laboratoriehandboken, 2015) Mätningen av APT-tiden är mycket beroende av vilket reagens och instrument som används. Allmänt kan sägas att APT-tiden blir förlängd ifall enskilda koagulationsfaktorer är 20-30% under referensvärdet. (Nilsson Ehle, et al. 2012, 198) Referensvärdet för APTT är 23-35s (Laboratoriehandboken, 2015). Tromboplastintid (P-tromboplastintid, P-TT-INR) är det man menar när det pratas om INR (international

normalized ratio) (Laboratoriehandboken, 2011; Eskelinen, 2016). Laboratoriesvaret på tromboplastintid ger INR – värdet. P-TT-INR-metoden mäter koagulationsfaktorerna protrombin, faktor VII och faktor X som alla är K-vitaminberoende och syntetiseras i levern. Koagulationsfaktorerna innehåller γ -karboxyglutaminsyra (Gla) vilket har bildats genom en karboxylering av glutaminsyrarester hos K-vitamin beroende reaktioner samt kan den binda Ca^{2+} . Detta är en förutsättning för den viktiga funktionella interaktionen med de negativt laddade fosfolipidmembranen. Vid K-vitaminbrist eller när K-vitamin antagonister tillförs (warfarin) sker ingen γ -karboxylering av K-vitaminberoende proteiner. Detta leder till att ingen korrekt modifiering uppkommer av proteinerna, Ca^{2+} binds inte och biologisk aktivitet saknas. P-TT-INR används för kontroll av behandling med K-vitamin antagonister samt vid utredning av blödningsbenägenhet, speciellt före biopsi och operation, och som screeningtest av leverfunktionen. (Nilsson Ehle, et al. 2012, 198-199; Eskelinen, 2016)

När koagulationstiden mäts görs det genom att citratplasma späds ut med citratinnehållande buffert vilket sedan blandas med reagenset. Reagenset som används är en blandning av kalciumjoner, vävnadsfaktor (TF) och bovin plasma varifrån de K-vitamin beroende koagulationsfaktorerna avlägsnas. När de K-vitaminberoende proteinerna saknas men alla andra koagulationsfaktorer finns i överskott, är koagulationstiden beroende av de förra. Tiden för bildningen av koaglet blir proportionell mot aktiviteten av koagulationsfaktorerna protrombin, faktor VII och faktor X i patientens plasma. Resultatet anges med INR vilket talar om antal gånger koagulationstiden är förlängd i provet i förhållande till ett normalt prov. (Nilsson Ehle, et al. 2012, 199) INR-provet tas med citratplasmamarör och normalt bör värdet ligga under 1,2. Vid behandling med K-vitaminantagonister bör värdet ligga mellan 2,0 – 3,0. När INR-värdet stiger över 5 är risken för allvarliga blödningar stora. (Laboratoriehandboken, 2011; Nilsson Ehle, et al. 2012, 199) K-vitaminbrist resulterar i höga INR-värden, t.ex. vid behandling med vitamin K-antagonister eller vid malabsorption (Nilsson Ehle, et al. 2012, 199).

3.4.2 Enskilda koagulationsfaktoranalyser

Antitrombin (P-AT3) är den viktigaste fysiologiska antikoagulanten och syntetiseras i levern. Den är även funktionellt den viktigaste hämmaren av serinproteaser vilka bildas vid blodkoagulationen. (Nilsson Ehle, et al. 2012, 203; Laboratoriehandboken, 2011) Låga värden av antitrombin är med stor sannolikhet ärftlig betingad brist vilket hör ihop med ökad

risk för ventrombos. Förvärvad brist på antitrombin kan förekomma vid leverskador, nefrotisk syndrom och patologisk proteolys (DIC, disseminerad intravaskulär koagulation). Vid behandling med ofraktionerat heparin kan sänkta nivåer av antitrombin påträffas. Antitrombinets halveringstid är normalt 2-3 dygn men vid DIC kan halveringstiden sjunka till 4 timmar. Referensintervallet för antitrombin är 0,80-1,20 kIE/L. (Nilsson Ehle, et al. 2012, 203)

Fibrinogen (P-fibr) är ett protein som syntetiseras i levern. Trombin kan ombilda fibrinogen till fibrin vilket den gör i koagulationsprocessen. Plasmakoncentrationen av fibrinogen beror på syntes- och omvandlingshastigheten till fibrin. (Laboratoriehandboken, 2011; Nilsson Ehle, et al. 2012, 202) Fibrinogen är även ett akutfasprotein och har en halveringstid på 3-5 dagar. Den högsta plasmakoncentrationen av fibrinogen ses efter 3-4 dagar men redan efter ett dygn kan plasmakoncentrationen vara förhöjd. Nivån på plasmakoncentrationen beror på vävnadsskadans storlek. Fibrinogenvärdet bör alltid jämföras med plasmahalten av andra akutfasproteiner. Låga eller normala fibrinogenvärden medan övriga akutfasproteiner ökar tyder på att fibrinogenet har en ökad omsättning, dvs. fibrinolys och/eller koagulation. Vid alla typer av inflammation är syntesen stegrad. Förhöjd fibrinogenhalt kan ses vid graviditet samt vara ärftligt betingad. Lågt fibrinogenvärde ihop med sänkt aktivitet av faktor V, faktor VIII, protrombin och trombocytopeni talar för DIC. Fibrinogenvärdet bore ligga mellan 2,0-4,5 g/L. (Nilsson Ehle, et al. 2012, 202-203)

4 Metod

Syftet med examensarbetet är att utgående från den senaste forskningen göra en utredning om vilka preanalytiska faktorer som bör beaktas vid hemostasundersökningar, vilken betydelse de preanalytiska faktorerna har vid hemostasundersökningar samt hur felkällor inom preanalytiken kan undvikas och minskas vid hemostasundersökningar. I examensarbetet har metasyntes använts som metod, en kvalitativ analys av data.

4.1 Metasyntes

Metasyntes betyder systematisk litteratursammanställning av forskningsresultat från studier med en kvalitativ analys av data. För att öka kunskapen, i en angiven fråga, om klinisk relevans. Studier med kvalitativ analys har publicerats sedan 1950-talet. Dessa studier och

metasynteser av dessa har under senare tid fått motta större uppmärksamhet inom hälso- och sjukvården. Orsaken till detta är ett behov av att bättre förstå människors upplevelser och erfarenheter, både genom att erhålla och ge vård. Syftet med metasynteser är att visa en helhetsbild av forskningsområdet och bedöma det vetenskapliga stödet genom en fråga. (Henricson, 2017, 399)

Syftet med en kvalitativ forskning är att uppnå förståelse. Detta kan innebära att söka kunskap om t.ex. olika upplevelser, mening eller erfarenheter. De kvalitativa metoderna skiljer sig från varandra men har gemensamma utgångspunkter. Forskarna pratar om enheter istället för variabler, använder beskrivande värden istället för siffror och en induktiv ansats (analyserar innehållet). Detta är den bakomliggande orsaken till att det är möjligt att sammanställa resultat med en kvalitativ ansats. Metoden att sammanställa sådana resultat benämns numera metasyntes. Någon gemensam standardiserad metod för att genomföra metasynteser finns inte. Metasynteser är ett område under utveckling och fortfarande finns metodologiska oklarheter. (Henricson, 2017, 399-400)

4.1.1 Frågeställning, litteratursökning och granskningsprocess

Det är viktigt att frågeställningen formuleras så att den kan besvaras med vetenskaplig litteratur. Arbetet bör inledas med att tydliggöra syfte och frågeställning vilket gör att avgränsningar kan göras i arbetet. Ifall forskningsfrågan kan formuleras klart och tydligt går det lättare att söka väsentlig litteratur i väsentliga databaser. Frågeställningen vid en metasyntes skall ha en kvalitativ karaktär. Den skall beröra erfarenheter, upplevelser, mening eller annat fenomen. När man gör ett examensarbete är det viktigt att göra upp en plan för litteratursökningen som kan identifiera relevanta källor, tillgängliga resurser, sökord, sökvägar och indextermer. Litteratursökning är en kunskap och färdighet vilket kräver övning. Granskningsprocessen är nästa steg i sammanställningen av metasyntesen. Denna process startar efter att artiklar som skall användas i metasyntesen har valts ut. Valet av artiklar görs med hjälp av kriterier utifrån frågeställningarna. (Henricson, 2017, 400-402)

4.1.2 Klassificering och kvalitetsgranskning

Klassificering av de inkluderade studierna bör göras inför metasyntesen. Detta görs för att tydliggöra typen av studier som skall analyseras. Det är viktigt att fastställa om det är möjligt

att sammanställa studiernas resultat med metasynthesen. Studier bör exkluderas eller inkluderas på basen av vilken metodansats som använts i relation till syfte och frågeställning för metasynthesen. (Henricson, 2017, 402)

Följande steg i granskningsprocessen är att fastställa de inräknade studiernas vetenskapliga kvalitet. Detta steg är viktigt eftersom syftet är att uttrycka något om kraften i det vetenskapliga underlaget som metasynthesen medför. Ifall resultatet från metasynthesen skall kunna användas för att utge rekommendationer så måste underlagets vetenskapliga styrka understrykas. Den vetenskapliga kvaliteten kontrolleras samtidigt som granskaren befattar sig med kunskap om kontext, metoder för analys och datainsamling, och om respektive studies teoretiska utgångspunkter. Användning av en granskningsmall underlättar granskningsprocessen. Den hjälper till att hålla fokus på centrala frågor för studiens vetenskapliga kvalitet. Studiens syfte måste vara tydligt formulerat, begripligt och ändamålsenligt. I förhållandet till syftet måste en kvalitativ metodik vara lämpligt. Både datainsamlingen och urvalsförfarandet måste vara bra beskrivna, relevanta och försvarbara till metoden som använts. Det samma gäller analysen som bör vara noggrann och detaljbeskriven. Granskaren av studien måste kunna följa analysprocessen och hur resultatet utvecklats för att kunna fastställa studiens trovärdighet. Resultatet bör vara tydligt framfört och rimligt gentemot syftet och metoden. Metasynthesens metodbeskrivning skall innehålla en noggrann beskrivning av sökvägar, avgränsningar, sökord och urval av artiklar. Det är även viktigt att redogöra för hur syntes och kvalitetsgranskning av resultatet har gått till. (Henricson, 2017, 404-405)

4.1.3 Resultat

Syntesen kan arbetas teoretiskt i flera steg. I det första steget läses resultatet i varje artikel noggrant igenom. Detta steg kan t.ex. göras som en minneskarta. I nästa steg förenklas de subteman och koder som skrivits ner i minneskartan. Genom systematisk jämförelse av likheter och olikheter mellan teman och subteman, mellan kategorier och koder samt relationen mellan dessa växer övergripande teman fram. I ett examensarbete är det viktigt att de olika teman beskrivs, förankras och beskrivs så att metasynthesens granskare kan följa analysprocessen och bedöma resultatets trovärdighet och förlitlighet. För att ytterligare förtydliggöra teman kan metasynthesen innehålla en översikt, t.ex. en tabell. I det slutliga steget sammanvägs de teman som kommit fram i föregående steg till en helhet som svarar

på studiens frågeställning. I en metasyntes skall minst tio separata studier inbegripas för att studien skall vara valid och meningsfull. En gedigen systematisk litteraturstudie, metasyntesen i detta fall, skall ge läsaren en möjlighet att bedöma slutsatsernas trovärdighet. Läsaren skall även kunna kontrollera att relevant litteratur inte har uteslutits i bedömningen. Metoden skall vara detaljerat beskriven så att läsaren skall kunna göra om studien. För att påvisa att metasyntesen är noggrann och trovärdig kan man lyfta fram, t.ex. att litteraturen är omfattande, aktuell och relevant samt att tillvägagångssättet är noggrant beskrivet vid analys och urval av artiklar. Det finns ingen metod för hur en metasyntes skall genomföras men den skall ändå vara systematisk och transparent, vilket innebär att läsaren skall kunna förstå motiven för de val och begränsningar som gjorts i studien. (Henricson, 2017, 406-408)

4.2 Studiens praktiska genomförande

Studiens praktiska genomförande började med att tidigare vetenskapliga forskningar söktes fram från databaserna Medline, Cinahl, Ebsco, Pubmed och Google scholar. Sökningen begränsades till året 2012 och senare för att hitta den nyaste och mest aktuella forskningarna. Den vetenskapliga litteraturen har sökts fram utgående från examensarbetets syfte och frågeställningar. De ställda kriterierna, frågeställningarna, för examensarbetet är: Vilka preanalytiska faktorer bör beaktas vid hemostasundersökningar?, Hur påverkar de preanalytiska faktorerna resultatet vid hemostasundersökningar? och Vad kan man enligt de senaste forskningarna göra för att minimera inverkan av preanalytiska felkällor? Ett tjugotal vetenskapliga artiklar söktes fram med sökorden preanalytik, hemostas, koagulation, blodprov, preanalytic, hemostasis, coagulation, hematology, preanalytical error, preanalytical issues och blood sample. Efter genomläsning av abstrakt valdes en del bort eftersom de inte svarade på examensarbetets syfte och frågeställningar. När varje vetenskaplig artikel hade lästs igenom noggrant valdes ytterligare några bort. Resterande 16 stycken vetenskapliga artiklar (bilaga 1) uppfyllde examensarbetets syfte och de ställda kriterierna och har tagits med i examensarbetet.

Efter att de vetenskapliga artiklarna hade valts ut började den kvalitativa dataanalysen. Varje artikel lästes noggrant igenom för att väsentlig och relevant information som svarade på examensarbetets syfte och frågeställningar skulle kunna plockas ut. Först delades resultatet in i tre större huvudkategorier för att sedan dela in huvudkategorierna i underkategorier

enligt innehållet i resultatdelen. Resultatet delades in i huvud- och underkategorier så att det är lättare att få en överblick och koppla ihop med examensarbetets syfte och frågeställningar.

4.3 Etik

Forskningsetik vid examensarbete innebär att värna om människors integritet, lika värde och självbestämmanderätt. De etiska aspekterna innefattar allt som hör till studien, från val av ämne till rapportering. Detta innebär att etiska reflektioner behövs direkt när arbetet startar. Forskningsetik finns till för att försvara människors värde och rättigheter samt för att värna om alla livsformer. Den bidrar till att skydda personer som medverkar i studier vilket bygger på respekt mot andra människor och viljan att ta dem på allvar. Människor skall bemötas med respekt och deras självbestämmanderätt och frihet skall det värnas om. Forskningsetik bör även tas på allvar för att värna om forskningens anseende och allmänhetens förtroende för forskning och högskoleutbildning. (Henricson, 2017, 57)

Enligt forskningsetiska delegationen (2012, 18) finns det centrala utgångspunkter som bör följas för god vetenskaplig praxis. Dessa utgångspunkter är bl.a. att i forskningen beaktas omsorgsfullhet, hederlighet och noggrannhet i forskningen, i dokumentationen och i presentationen av resultatet samt i bedömningen av undersökningarna och undersökningsresultaten. Forskningens undersöknings-, dataanskaffnings- och bedömningsmetoder bör vara förenliga med kriterierna för etisk hållbarhet och vetenskaplig forskning. Vid användning av andra forskares arbeten bör hänvisningarna göras på ett korrekt sätt så att deras arbeten respekteras. (Forskningsetiska delegationen, 2012, 18) Henricson (2017, 72) poängterar att även litteraturstudier väcker etiska frågor. Ibland har studeranden begränsade metodologiska och engelska kunskaper för att bedöma och förstå artiklarna rätt. Det finns även risk för feltolkningar och att grupper beskrivs nedlåtande. (Henricson, 2017, 72-73)

Avvikelser från god vetenskaplig praxis är ohederlig och oetisk verksamhet som förstör den vetenskapliga forskningen och till och med kan göra resultatet värdelöst. Avvikelserna beror antingen på slarv eller så är de avsiktliga handlingar. Oredlighet i vetenskaplig praxis är att vilseleda beslutsfattarna och vetenskapssamfundet. Oredlighet inom vetenskaplig forskning kan vara förfälskning, fabricering, plagiering eller stöld. (Forskningsetiska delegationen, 2012, 20-21)

Eftersom detta examensarbete är en litteraturstudie kommer varje vetenskaplig artikel som tas med i studien att kontrolleras så att de går att förlita sig på och är relevanta källor. Varje vetenskaplig artikel skall läsas noggrant igenom och översättas så att innehållet förstås korrekt. Sökningen av artiklarna begränsades till år 2012 och senare eftersom detta ämne utvecklas i snabb takt och ny forskning tillkommer hela tiden. De artiklar som inte togs med i examensarbetet valdes bort på grund av att de inte svarade på examensarbetets syfte och frågeställningar. Ibland kan det vara svårt att översätta från engelska till svenska och behålla innebörden, vilket gör att det blir viktigt att hitta rätt ord som bevarar innehållets betydelse. En annan viktig sak att tänka på är källhänvisningen och källförteckningen. Källhänvisningarna och källförteckningen bör skrivas noggrant och rätt så att texten är trovärdig. Det är någon annans text man använder vilket gör att deras arbeten bör respekteras genom korrekta källhänvisningar.

5 Resultat av litteraturstudien

Den preanalytiska fasen är den mest utsatta fasen i hela laboratorieprocessen (Magnette, Chatelain, Chatelain, Mullier & Ten Cate, 2016) och det är också här de flesta laboratoriefel uppstår (Adcock, Mammen, Nair & De Lima Montalv, 2016, 86). I denna fas ingår patientberedning, provinsamling, hantering, transport och lagring (Magnette, et al. 2016).

5.1 Preanalytik vid hemostasundersökningar

Resultatet av hemostasundersökningar är avgörande för kliniska beslut, terapeutisk övervakning samt för prognosticering av hemorragiska och trombotiska störningar. Det är de manuella stegen i den preanalytiska fasen var majoriteten av laboratoriefelen uppkommer. Eftersom de flesta preanalytiska variablerna påverkar kvaliteten på hela testprocessen, kommer en fördjupad förståelse av de väsentliga aspekterna av den preanalytiska fasen att ge en stor fördel för att säkerställa tillförlitligheten av resultaten. Det har konstaterats att de flesta preanalytiska fel beror på systembrister och otillräcklig utbildning av operatörer med provinsamlings- och hanteringsansvar. (Favaloro & Lippi 2017, 29-30)

5.1.1 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet orsakar en ökning av leukocyttalet och aktivering av koagulationen genom att protrombintid (PT) och fibrinolys minskar. Även aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) aktiveras och D-dimer, plasminogenaktivator (tPA) och plasminogenhämmare (PAI) ökar. (Magnette, et al. 2016) Kort, medel och lång fysisk ansträngning, liksom intensiteten på den fysiska ansträngningen, kan påverka flera laboratorieundersökningar. De biologiska egenskaperna av molekylen, träningsnivån, typ av träning, intensitet och varaktighet av träning och återhämtningstiden efter träning är faktorer som påverkar extracellulär frisättning från blod hos flera biomarkörer. En överdriven fysisk aktivitet hos patienter före blodprovstagning kan ha betydande effekter på hemostasundersökningar. De mest kända akuta effekterna beror på akutfaskomponenter vilka kan öka vid fysisk aktivitet. Dessa akutfaskomponenter inkluderar fibrinogen, von Willebrand faktor (VWF) och faktor VIII. Fysisk ansträngning aktiverar koagulationen och fysiologisk stress förknippas med förändringar i både koagulations- och fibrinolytiska systemet. Intensiteten på den fysiska aktiviteten kan påverka bedömningen av koaguleringen och fibrinolysen. Inom en timme efter måttlig träning förbättras trombocyttaggregationen. Ifall patientens blodprovssvar är förhöjda eller låga bör patienten redogöra för sin fysiska aktivitet runt tiden då blodproverna togs. I detta fall kan det hända att patienten bör överväga fysisk aktivitet 48 timmar för blodprovstagning. (Lippi & Sanchis-Gomar, 2013, 68, 72, 75)

5.1.2 Läkemedel och rökning

Läkemedel bör administreras efter provtagning för att undvika att de preanalytiska faktorerna påverkas. Kost och drycker påverkar en del av laboratorieanalyserna och bör därför inte intas 8 timmar, eller mer, före blodprovstagning. Stress bör undvikas eftersom det ökar akutfasproteiner varav VWF, fibrinogen och faktor VIII är viktigast. Rökning gör att blodkoagulerbarheten ökar och försämrar fibrinolysen eftersom blodplättarnas aggregerbarhet ökar. Koffein ökar fibrinolytisk potential som helblod och fibrinolystiden förkortas, PAI-1-nivåerna minskar och tPA-aktiviteten ökar efter koffeinintag. (Magnette, et al. 2016)

5.1.3 Transportering och centrifugering

Vid transport av biologiska prover har användningen av transportlådor blivit vanligt. Det finns grundläggande kriterier som måste uppfyllas för att upprätthålla kvaliteten på plasma under transporten. Provrören skall bland annat stå upprätt under transporten, temperaturen bör ligga mellan 18-25° C, ljusexponering och fysisk trauma till proverna bör undvikas. (Favaloro & Lippi 2017, 34) Temperaturen under transporten av blodprov är av stor betydelse. Extrema temperaturer skall undvikas för att upprätthålla kvaliteten på blodproven, t.ex. högre temperaturer än rumstemperatur kan leda till nedbrytning av faktor V och faktor VIII. Blodproverna bör kontrolleras med avseende på identifiering, säkerhet och stabilitet innan transportering. Fel i providentifikation eller provberedning före eller efter transportering kan ha en mycket negativ effekt på patienten om felet inte upptäcks. Koagulations blodprover bör helst tas vid laboratoriet där analysen utförs och de får inte skakas. (Magnet, et al. 2016) Koagulationstest skall utföras i plasma vilket betyder att provrören skall centrifugeras (Favaloro & Lippi, 2017, 34). Provrör för hemostasundersökningar bör centrifugeras vid 1500 x g i 15 minuter (Favaloro & Lippi 2017, 35; Magnet, et al. 2016). En del koagulationsprov kan begäras snabbt på grund av akut hälsotillstånd. Under dessa omständigheter kan centrifugeringstiden minskas till 5-10 minuter vid 1500 x g och fortfarande vara tillförlitligt. (Favaloro & Lippi 2017, 35)

De flesta koagulationanalyserna skall analyseras inom 4 timmar efter provtagning, det är riktlinjer enligt CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). I dagsläget finns färre kärnlaboratorier, där koagulationsanalyserna görs, vilket har gjort att avstånden mellan platsen där blodprovet samlas upp och analys laboratoriet har ökat avsevärt. På grund av detta är det svårt att hinna analysera koagulationsblodproverna inom 4 timmar efter uppsamling vilket gör att rekommendationerna är svåra att tillämpa. (Toulon, Metge, Hangard, Zwahlen, Piaulenne, & Besson, 2017, 459)

5.1.4 Förvaring och lagring

Studien av Toulon et al. (2017, 459, 464) visar att PT/INR, APTT och fibrinogen kan lagras i ocentrifugerade citratrör i en temperatur mellan 18-25° C upp till 8 timmar och fortfarande tillförlitligt resultat. Syftet med studien var att undersöka långa lagringstider hos ocentrifugerade citratrör för bland annat PT/INR, APTT och fibrinogen eftersom 4 timmar har visat sig vara för kort tid mellan uppsamling av prov och analys. Enligt Magnet et al.

(2016) kan rutinmässiga koaguleringsanalyser, som t.ex. APTT och PT/INR, förvaras ocentrifugerade i rumstemperatur upp till 6 timmar och ge kvalitativa resultat. Det rekommenderas dock att analysen kan utföras tidigare. Enligt en undersökning av Zhao, Feng, Zhang, Gong, Cai & Feng (2017) kan PT/ INR och trombintid förvaras säkert i färsk separerad plasma i upp till 24 timmar vid en temperatur på 4° C och 25° C, och APTT upp till 12 timmar i 4 ° C och upp till 8 timmar i 25 ° C. Ifall koagulationsprov inte kan analyseras inom utsatta riktlinjer efter provtagning, föreslår CLSI att koagulationsproverna skall frysas ner men uppger inga optimala lagringstider. Zhao et al. (2017) har i sin undersökning kommit fram till att säkra lagringstider för PT/INR är 1 år i -80° C och 1 månad i -20° C, och för APTT i 6 månader i -80° C och 15 dagar i -20° C.

5.1.5 Position vid blodprovstagning

Viktiga koagulationsanalyser som kontrolleras tidigt, även kallade screeningtest, är APTT, PT/INR och fibrinogen. Kvaliteten på hemostasundersökningar påverkas enormt av preanalytiska variabler varav de fysiska variablerna kan bidra till signifikant förkortning eller förlängning av koaguleringstider. I standarden för blodprovsinsamling av CLSI anges att blodprov skall samlas in med patienten liggandes eller sittandes bekvämt. (Lippi, Salvagno, Lima-Oliveira, Danese, Favalaro, & Guidi, 2015, 1) Enligt studien av Lippi et al. (2015, 1, 3-4) kommer det fram att positionen vid blodprovstagningen kan ha en betydande inverkan på resultatet för rutin hemostasundersökningar, d.v.s. PT/INR, APTT och fibrinogen. Studien visar att resultaten för PT/INR, APTT och fibrinogen ändrar beroende på om patienten är liggande, sittande eller stående. Studien gjordes så att patienten låg i 25 minuter och då togs blodproven, satt sedan i 20 minuter och då togs nya blodprov för att sedan stå i 20 minuter och sedan togs de sista blodproverna. Detta bör tas i beaktande med tanke på att CLSI:s rekommendationer säger att patienten kan vara sittande eller liggande.

Hemostaslaboratoriet spelar en oerhört viktig roll vid vård av patienter med blödningssjukdomar. Detta gör att det är speciellt viktigt att laboratorierna kan ge kvalitativa och korrekta testresultat. (Adcock, et al. 2016, 84) Fördröjningar mellan provinsamling och analys kan orsaka in vitro nedbrytning av koagulationsanalyser (Magnetite, et al. 2016).

5.2 Blodprovstagning

De flesta fel som uppstår i den preanalytiska fasen är vanligtvis utanför laboratoriet och omfattar venprovtagning (Cornes, et al., 2017, 27). Venprovtagning är ett oundvikligt steg i den preanalytiska fasen och tekniken för venprovtagning revolutionerades i början på 2000-talet då säkrare och effektivare nålar introducerades. Innan venprovtagning bör vissa grundläggande krav uppfyllas för att förhindra variation i kvaliteten på blodprover. Dessa är fasta 8 timmar före provtagning, undvikande av högintensiv fysisk aktivitet och känslomässig stress. Angående bästa praxis för utförande av venpunktion finns inga slutgiltiga indikationer till förfogande. En allmän samling av indikationer har publicerats men tekniken vid venpunktion är operatörsberoende. Varje provtagare skapar sin egen teknik för venprovtagning så som de anser att ger bästa möjliga resultat. (Favaloro & Lippi 2017, 30)

Venpunktion bör undvikas där det finns ärr från brännskador och operation, övre extremiteter på samma sida som en masektomi har gjorts, infusionsställen, hematom eller på svullna extremiteter. När ytliga vener inte är tillräckligt synliga kan de göras mera synliga genom att massera armen från handleden till armbågen, knacka på venen med pekfingret och långfingret, placera en varm fuktig tvätzlapp på platsen i 5 minuter eller sänka ner armen över sängkanten för att låta venerna fyllas med blod. Att knyta näven verkar inte ha en klinisk meningsfull påverkan på kvaliteten av blodproven men bör undvikas eftersom det har förknippats med en del avvikande parametrar. (Favaloro & Lippi 2017, 30-31)

Enligt nationella och internationella (WHO, CLSI) riktlinjer bör given ordningsföljden på blodprov under venprovtagningen följas (tabell 4). Denna ordningsföljd förhindrar kontaminering av provrör med tillsatsämnen från tidigare provrör som kan orsaka fel i resultatet. (Cornes, et al. 2017, 27-28)

Tabell 4: Ordningsföljd på provrör enligt WHO och CLSI. (Cornes, et al. 2017, 28)

	Provrör	Färg på kork
1	Blododling	Aerob och anaerob flaska (olika färger)
2	Citratrör	Ljusblå
3	Serum- och serumgelrör	Serumrör: Röd Serumgelrör: Röd eller gul
4	Heparin och heparingelrör	Ljusgrön
5	EDTA-rör	Lila
6	Flouridrör	Grå
7	Övriga provrör	

5.2.1 Identifiering

Felidentifiering av prov är ett laboratoriefel som uppstår i den preanalytiska fasen (Magnette, et al. 2016). Patientsäkerheten i samband med patientidentifiering är en konstant utmaning vid blodprovstagning (Lippi et al., 2012, 232). Enligt rekommendationer från EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) måste märkning av provrören göras i patientens närvaro. Varje provrör måste märkas med patientens fulla namn, födelsedatum och identifikationsnummer. Patientidentifikation och provrörsmärkning är de mest kritiska stegen i hela laboratorieprocessen. Märkning av provrör i patientens frånvaro kan vara ett livshotande fel. (Magnette, et al. 2016)

5.2.2 Blodprovstagning för hemostasundersökningar

Kvaliteten av venpunktion har en stor inverkan på tillförlitligheten av hemostasundersökningar. Efter att punktionsstället har rengjorts bör den torka i ca 30 sekunder eller så skall punktionsstället torkas torrt innan punktionen. Aspiration av rengöringsmedel i provrör kan orsaka falsk hemolys. Vid användning av stas finns det några grundläggande försiktighetsåtgärder som bör följas för att förhindra överdriven stas av venen och återkommande ensidighet i resultatet. Stasen bör släppas när sista provröret är fyllt eller senast efter 2 minuter. (Favaloro & Lippi 2017, 31-32) Enligt Magnette et al. (2016) skall stasen lossas genast när första provröret börjar fyllas. Ifall stasen är spänd för länge orsakar

den onödig venös stas eller vilket kan orsaka falska resultat vid venprovtagning av flera hematologiska undersökningar. Överföring av blod till provrör med spruta bör undvikas eftersom trycket när cellerna kolliderar med provrörsväggen orsakar hemolys. Fördröjningar mellan provinsamling och analys kan orsaka in vitro nedbrytning av koagulationsanalyser.

När det gäller hemostasundersökningar har det kommit fram att användning av små nålar inte ger en klinisk avvikelse i koagulationsprov ifall rätt teknik vid venpunktion används. Användning av fjärilsnål försämrar inte kvaliteten på hemostasundersökningar ifall luften från slangen inte kommer med i provröret. (Favaloro & Lippi 2017, 33)

5.2.3 Val av provrör och användning av extrarör vid hemostasundersökningar

Provrör är en väsentlig del av venprovtagning. Under en lång tid har två olika koncentrationer av buffrad natriumcitrat använts, 0,105 mol/l (3,2%) och 0,129 mol/l (3,8%), vilket har påverkat standardiseringen av hemostasundersökningarna negativt. Idag används den lägre koncentrationen i de allra flesta fall. (Favaloro & Lippi 2017, 33) Koagulationsblodprov bör tas i silikoniserad glaströr eller plaströr (Magnette, et al. 2016). Även märket på provröret kan visa skillnad i koaguleringstiden för APTT och PT/INR. Ett annat viktigt och olöst problem vid hemostasundersökningar är användning av extrarör innan citratrör. Det finns nu pålitliga bevis på, även enligt CLSI, att användningen av extrarör inte är nödvändigt, åtminstone vid rutinmässiga och specialiserade koagulationsprov. (Favaloro & Lippi 2017, 33; Magnette, et al. 2016) De två undantag från denna regel är vid trombocytfunktionstestning och när blodprov tas från intravenösa linjer eller med fjärilsnålar. Då behövs ett extrarör tas för att få bort vätska och luft. (Favaloro & Lippi 2017, 34) Studier har visat att det inte finns någon signifikant skillnad i APTT och PT/INR mellan resultaten när de tagits direkt och när ett extra rör tagits först. (Magnette, et al. 2016)

5.2.4 Bloduppsamlingstillbehör

Alla bloduppsamlingstillbehör (d.v.s. nål, nålhållare och provrör) skall beaktas som ett gemensamt system vilket nästan alla lagstiftningsdokument framhäver. Tillverkaren av bloduppsamlingstillbehör är ansvarig för att säkerställa fullständig förenlighet mellan komponenterna i systemet. Val och anskaffning av bloduppsamlingssystem bör noga övervägas för att säkerställa kvalitet, säkerhet och effektivitet av den preanalytiska fasen.

(Lippi, Cornes, Grankvist, Nybo, & Simundic, 2016, 756, 759) I en undersökning av Loeffen et al. (2012, 2546, 2551) jämfördes olika blodprovstagningsanordningar med varandra. Dessa anordningar var en rak nål, fjärilsnål och intravenös kateter. Resultatet visade att venprov från intravenös kateter och fjärilsnål, efter centrifugering, var signifikant mera hemolyserade än venprov tagna med en rak nål. Utifrån resultatet kan konstateras att en rak nål är bästa valet vid venprovtagning.

Eftersom så många felkällor hittas vid blodprovstagning visar det att tydliga, standardiserade riktlinjer behövs för blodprovstagning. Ifall venpunktionstillbehör med slutet system används enligt tillverkarens instruktioner är ordningsföljden på blodproven inte så viktigt. Misslyckanden av att följa instruktioner för venprovtagning kan orsaka felaktiga resultat. Kontaminering av blodprov kan uppkomma via direkt överföring från provtagaren, återflöde, vilket inte är fallet när venprovtagningen gått rätt till, eller genom användning av spruta och nål vid provtagning. (Cornes, et al. 2017, 29)

5.3 Preanalytiska felkällor

Laboratoriefel kan uppstå genom hela preanalytiska fasen eftersom denna fas innehåller en hel del manuella steg (Lippi, et al. 2016, 755). Problem som uppstår inom den preanalytiska fasen är felidentifiering av prov, användning av otillräckliga tillbehör eller nålar, felaktig ordning på provrör vid provtagning, fördröjning vid provtagning och beredning, stasen är för länge spänd, misslyckade försök att lokalisera ven, felaktig användning av extrarör, insamling av olämpligt prov för kvaliteten (ex. hemolyserad, kontaminerad) eller kvantitet (ex. otillräcklig mängd eller för mycket blod), olämplig blandning av provet och olämplig transport av blodprov (Atay, et al. 2014 376-377; Magnette, et al. 2016).

För att undvika preanalytiska felkällor bör varje steg i hela analysprocessen vara av utmärkt kvalitet. Den största fokusen bör ligga på kvalitetssäkerheten för patientförberedelser, insamling av prov och transporter av blodprov. Detta kräver kontinuerlig utbildningsuppdatering av personalen eftersom provtagningsutrustningen ändras konstant. Användning av fel bloduppsamlingsrör leder till många preanalytiska fel och påverkar blodprovresultaten och säkerheten. (Lippi et al., 2012, 231-232) Dålig kommunikation mellan sjukskötare, läkare och provtagare räknas även som fel i den preanalytiska fasen. Felprocenten är 2 till 4 gånger högre hos icke utbildade provtagare än för utbildad

laboratoriepersonal. (Atay, et al. 2014, 377) De flesta misstag kan undvikas genom utbildning av provtagningspersonal och ökad automatisering av laboratoriet. Automatiseringen kan innefatta t.ex. robotteknik, informationssystem, standard förberedelse av bricka för provtagningsvagn samt sträckkoder för provrör. (Narang, Kaur, Kaur Selhi, Sood & Singh, 2016, 152-153)

För att förbättra kvaliteten på den preanalytiska fasen krävs kontinuerlig övervakning och hantering av preanalytiska felkällor. Standardiseringsförsök är viktiga för att kontrollera och förebygga felkällor. Den preanalytiska fasens standardisering är av stor betydelse för upprätthållande av tillförlitliga resultat av koagulationsprov. (Magnette, et al. 2016) Standardisering av flera preanalytiska aktiviteter kan uppnås ifall givna riktlinjer följs, kvalitetsstyrning genomförs och kontinuerlig utbildning av personal med provtagningsansvar ges. (Simundic & Lippi, 2012, 146)

5.3.1 Preanalytiska felkällor vid hemostasundersökningar

De ledande preanalytiska problemen vid hemostasundersökningar är underfyllda provrör, leverade prover, hemolyserade prover, blodprover insamlade i fel blodprovsrör och identifieringsproblem. (Nagant, Rozen & Demulder, 2016, 1979) Det är laboratorierna som upptäcker majoriteten av alla avvikelser i hemostasundersökningar under laboratorieundersökningsprocessen. Detta innebär att laboratorierna spelar en viktig roll vid diagnos och hantering av hemostasundersökningar. Moderna hemostaslaboratorier utför ett stort antal analyser varav de flesta är screeningtester. Protrombintid (PT/ INR) och APTT är globala koagulationsanalyser som används inom de flesta laboratorier. Blodproverna fibrinogen och D-dimer används mera för att klargöra diagnoser. Laboratiebedömningen av hemostasundersökningarna är en viktig del för den kliniska bedömningen. (Bronic, Coen Herak, Margetic & Milik, 2017, 199-200) Koaguleringsblodprover är speciellt känsliga för de preanalytiska förhållandena jämfört med kemiska blodprov. Prover för hemostasundersökning måste hållas under stränga insamlings- och hanteringsangivelser. (Adcock, et al. 2016, 86-87)

Hemolys, frisättning av hemoglobin från de röda blodkropparna (D'Angelo, Villa, Tamborini & Villa, 2015, 820), är den vanligaste preanalytiska störningen och en av de största utmaningarna för laboratoriepersonalen (Simundic & Lippi, 2012, 147). Hemolys och

underfyllda citratrör är två viktiga preanalytiska variabler som påverkar koagulationsanalyser (Lippi, et al. 2012, 237). Vid koaguleringsundersökningar måste proverna undersökas före analyskedet för koagel, utfällning, och tecken på hemolys. In vitro – koagel kan bildas i prov där blodet fyller provröret långsamt, långvarig användning av stas eller när flera försök att hitta venen med nålen förekommit. Dessa situationer bör undvikas. Orsaker till hemolys in vitro kan vara svår venprovtagning, användning av felaktig provtagningstillbehör eller nålar, stasen är spänd för länge, olämplig blandning av provrör, olämplig centrifugeringshastighet och transporter. (Magnette, et al. 2016) Aspiration av rengöringsmedel i provrör kan orsaka falsk hemolys (Favaloro & Lippi 2017, 32). Hemolys kan orsaka signifikant ökning av PT/INR och D-dimer, APTT kan vara falskt förkortad eller förlängd och fibrinogen förminskat (Magnette, et al. 2016). Hemolys är den vanligaste orsaken till att blodprover måste förkastas vilket gör att kunskap om provtagning för att undvika hemolys är ett måste för provtagaren. (Lippi et al., 2012, 232; Magnette, et al. 2016)

I undersökningen av Narang et al. (2016, 152) där de olika preanalytiska felen utvärderades kom det fram att koagulerade prover är det vanligaste felet (0,28%), följd av dålig kvalitet på blodprovet (0,06%), fel prov i fel provrör (0,02%), provrör utan etikett (0,005%) och fel etikett på provröret (0,005%). Totalt analyserades 471006 blodprover varav i 1802 hittades preanalytiska fel. I studien av Atay et al. (2014, 380) var avvisandegraden maximal för koagulationsanalyserna varav den vanligaste orsaken till detta var otillräcklig mängd blod i provröret.

För att minimera felkällor av laboratorieresultat bör blodprover tas av patienter som varit fastande och på morgonen mellan klockan 7 och 9 samt inte rökt tobak på åtminstone 30 minuter. Koffeinintag och fysisk aktivitet bör undvikas 2 timmar före provtagning. Blodprover skall tas efter att patienten vilat en stund, ungefär 5 minuter efter att de kommit till laboratoriet. Genom att ge patienten instruktioner före blodprovstagningen och provtagaren har korrekt utbildning om venprovtagning kan fel och negativa influenser minskas eller förhindras på laboratorieresultaten. (Magnette, et al. 2016)

5.3.2 Underfyllda provrör vid hemostasundersökningar

Provröret som används för de flesta hemostasundersökningar är 3,2% natriumcitrat. Provrör som är olämpliga för hemostasundersökningar är EDTA, heparin och provrör utan tillsats.

Vid användning av EDTA- eller heparinrör ges onormala resultat och falska förslag på hemostas sjukdom. (Favaloro & Lippi 2017, 36) Överfyllning, vilket inte borde hända vid användning av vakuumbör, kan leda till otillräcklig antikoagulering av provet eller att provet inte kan blandas tillräckligt vilket försämrar koagulationen som sedan påverkar koageltider i olika prover. Hemolys är vanligen ett resultat av dålig blodprovstagning. Hemolys är den främsta orsaken till störningar i hemostasundersökningar vilket leder till felaktiga resultat. (Favaloro & Lippi 2017, 36-37)

Ett underfyllt rör anses vara ett rör som är <90% fyllt. Underfyllning leder till utspädning och över-antikoagulering av provet. Detta påverkar hemostasundersökningar negativt och leder till falska resultat. Förhållandet natriumcitrat helblod skall vara 1+9. På grund av underfyllning ändrar förhållandet natriumcitrat helblod vilket gör att koagulationstiden ökar. När provrören är fyllda skall de direkt blandas om 3-6 gånger för att säkerställa en fullständig fördelning av antikoagulant. Genom att blanda om provrören undviks in vitro koagulationsbildning. Blandas inte provrören om alls eller tillräckligt så undviks kontakt med antikoagulant som bestämmer partiell koagulering. Kraftig skakning av blodprov bör undvikas för att förhindra hemolys och faktoraktivering vilket kan resultera i förkortade koagulationstider eller falsk ökning av faktoraktiviteten. (Magnetite, et al. 2016)

5.3.3 Utbildning av blodprovstagare

Fel i den preanalytiska fasen kan minskas genom utveckling av laboratorieprocessen, utbildning, kommunikation mellan laboratoriepersonal och avdelningar, informationsteknik och robotteknik. De flesta preanalytiska fel, som orsakas av en människa, inträffar under blodprovstagningen. Blodprover i citratrör hade procentuellt mest avvisningsfel vid blodprovstagning. Koagulationsrör tas först vid blodprovstagningen och är mera känslig för olämplig blandning och fyllnad av provrör, vilket kan orsaka fel som levrad och otillräckligt mängd blod i provröret. Dessa fel kan förbyggas genom utbildning av provtagare. (Atay, et al. 2014, 380-381)

Utbildning av provtagare är en ständig utmaning för den preanalytiska fasen och kräver kontinuerlig skolning eftersom provtagningsutrustning ändras inom vården. Alla anställda bör vara utbildade inom området för att undvika onödig risk för exponering av blod och minska biverkningar för patienten. På detta sätt är provtagaren medveten om

provtagningskvalitetens inverkan på kvaliteten av resultatet. Provtagaren bör även vara medveten om orsakerna till varför blodprov förkastas. (Magnette, et al. 2016) Den preanalytiska fasen är fortfarande en utmaning för laboratoriepersonalen (Narang, et al. 2016, 151).

5.3.4 Automatisering av preanalytiska fasen

Största delen av analysfasen är i idag automatiserad, till och med vanligt inom klinisk kemi, medan det kommit förslag om automatisering inom preanalytiken för koagulationsanordningar med utveckling av specifika instrument. ACL TOP 550 (Werfen) och CS-5100 (Siemens Healthcare Diagnostics) är helt automatiska hemostas testsystem som erbjuder preanalytiska provintegritetskontroller för detektering av plasmaindex, felaktig provrörsvolym och obefogad koagulering. (Nagant, et al. 2016, 1980)

I studien av Nagant et al. (2016, 1981) undersöktes skillnaden mellan visuell eller manuell inspektion av blodprov med hemostas testsystemet ACL TOP 550. Manuell eller visuell inspektion upptäckte statistiskt mindre preanalytiska fel än ACL TOP 550 (3,5% vs. 6,6%). Största delen av proverna med preanalytiska fel avvisades för underfyllning, 1,6% efter visuell inspektion och 6,1% på ACL TOP 550. ACL TOP 550 godkände en minimivolym hos provrören på 90%. Är fyllnadsvolymen under 90% och 80% påverkar det resultatet hos APTT och fibrinogen. Därför bör underfyllda provrör vara en orsak till provavstötning. En automatisering av detektering av underfyllda provrör är ett stort framsteg för koagulationslaboratorier.

6 Tolkning

Resultatet har tolkats mot examensarbetets teoretiska bakgrund. Tolkningen har delats upp i kategorier och underkategorier enligt resultatet. Kategorierna som tolkningen delats upp i är: Preanalytiska variablers påverkan på laboratorieundersökningar, venprovtagning och reducering av felkällor.

6.1 Preanalytiska variablers påverkan på laboratorieundersökningar

Den preanalytiska fasen börjar när det konstateras att patienten behöver en laboratorieundersökning och sträcker sig tills blodprovet tas emot vid undersökningslaboratoriet för representivbedömning innan analysfasen startar (Matikainen, et al. 2016, 10,12). Den preanalytiska fasen består av patientberedning, provinsamling, hantering, transport och lagring (Magnetite, et al. 2016). Enligt Magnetite et al. (2016) och Adcock et al. (2016, 86) uppstår de flesta fel i den preanalytiskafasen, mer än hälften av alla laboratoriefel.

6.1.1 Information till patienten

Matikainen et al. (2016, 17-18) poängterar vikten av att ge information om förberedelser för blodprovstagning till patienten. Laboratoriepersonalen bör förklara varför rekommendationer eller begränsningar skall följas. På det här sättet kan patientens påverkan av resultatet undvikas och minimeras i den preanalytiska fasen. Magnetite et al. (2016) är av samma åsikt och menar att genom att ge patienten instruktioner före provtagning kan fel och negativa influenser förhindras på laboratorieresultat.

6.1.2 Fysisk aktivitet och position

Enligt Lippi & Sanchis-Gomar (2013, 68) påverkar intensiteten och längden på den fysiska ansträngningen flera laboratorieundersökningar. En överdriven fysisk aktivitet före blodprovstagning kan ha betydande effekter på hemostasundersökningar. Fysisk ansträngning aktiverar koagulationen och fysiologisk stress förknippas med ändringar i både fibrinolytiska- och koagulationssystemet. (Lippi & Sanchis-Gomar, 2013, 68, 72) Matikainen et al. (2016, 22) bekräftar detta genom att förklara att orsaken till detta är att fysisk ansträngning påverkar biokemiska ämnen i kroppen och de största förändringarna sker i ämnesomsättningen. Vid fysisk ansträngning ökar energibehovet, andelen fria fettsyror minskar till en början för att sedan öka igen. En ökning av elektrolyter, binjurens aktivitet, hormonhalten i plasma, muskelenzymerna och förändring av plasmavolym ses också vid fysisk ansträngning.

Position vid blodprovstagning kan ha en betydande inverkan på rutin hemostasundersökningar, d.v.s. PT/INR, APTT och fibrinogen (Lippi, et al. 2015, 1).

Studien av Lippi et al. (2015, 3-4) visar att resultatet av PT/INR, APTT och fibrinogen ändras beroende på om patienten är liggande, sittande eller stående vid blodprovstagning. Matikainen et al. (2016, 22) verifierar detta genom att påpeka att beroende på position vid blodprovstagning ändras plasmavolymen i kroppen. Stående har man 10-25% mindre plasmavolym än om man sitter eller ligger ner. Småmolekylära ämnen minskar i plasma medan stormolekylära ämnen ökar i plasma när man stiger upp.

6.1.3 Kost, läkemedel och rökning

Kost och drycker påverkar en del av laboratorieundersökningarna och bör inte intas 8 timmar eller mera före blodprovstagning. (Magnette, et al. 2016) Enligt Matikainen et al. (2016, 19) bör patienten fasta åtminstone 10-12 timmar före provtagning och endast dricka 2 dl vatten för att resultaten skall vara tillförlitliga. Burtis & Bruns (2015, 84) menar att efter en måltid ses den största ökningen hos glukos, järn och fetter vilket understryker vikten av tillräckligt lång fasta. Läkemedel bör intas först efter blodprovstagning (Magnette, et al. 2016). Matikainen et al. (2016, 21) intygar detta genom att rekommendera att läkemedel intas efter blodprovstagning för att provtagningsomständigheterna skall vara så standardiserade som möjligt. Laboratorieundersökningar gör det möjligt att undersöka läkemedlets effekt på kroppens funktion. Läkemedlets halt i blodet mäts var efter läkemedelsdosen administreras.

Rökning orsakar en ökning av koagulerbarheten och försämring av fibrinolysen på grund av att aggregierbarheten ökar (Magnette, et al. 2016). Fibrinolysen innebär upplösning av fibrinkoagel vilket sker efter koagulationsprocessen (Nilsson-Ehle, et al. 2013, 188). I vilken utsträckning nikotinet i cigaretterna påverkar laboratorieundersökningarna beror på antalet rökta cigaretter och hur mycket rök som inhalerats, menar Burtis & Bruns (2015, 84).

6.1.4 Transportering och förvaring

För att bibehålla kvaliteten på laboratorieprov bör provrören stå upprätta under transporten, temperaturen skall ligga mellan 18-25°C, ljusexponering samt fysisk trauma till proverna bör undvikas. (Favaloro & Lippi, 2017, 34) Temperaturen under transporten är av stor betydelse. Extremt höga temperaturer skall undvikas för att kvaliteten på blodproverna skall upprätthållas, t.ex. kan högre temperatur än rumstemperatur leda till nedbrytning av faktor V och faktor VIII. (Magnette, et al. 2016) Matikainen et al. (2016, 43-44) poänterar även att

det är viktigt att proverna står upp och att temperaturen hålls stabil under hela transporten. Målet för transporten är att blodproverna är likadan när de kommer fram till laboratoriet för analys som de var efter provtagningstillfället.

Enligt riktlinjer från CLSI bör koagulationsanalyser analyseras inom 4 timmar efter provtagning. Detta har visat sig vara utmanande eftersom antalet kärnlaboratorier har minskat och avståndet mellan dem växt. (Toulon, et al. 2017, 459). Studien av Toulon et al. (2017, 459, 464) visar att PT/INR, APTT och fibrinogen kan lagras i ocentrifugerade citratrör mellan 18-25°C upp till 8 timmar och fortfarande ge tillförlitliga resultat. I en annan studie av Magnette et al. (2016) kan APTT och PT/INR förvaras ocentrifugerade i rumstemperatur upp till 6 timmar och ge tillförlitliga resultat men att man bör sträva till att utföra analysen tidigare. En fördröjning mellan blodprovsinsamling och analys kan orsaka in vitro nedbrytning av koagulationsanalyser (Magnette, et al. 2016). Matikainen et al. (2016, 42) påpekar att ett blodprov sällan förvaras obehandlad efter provtagning. Orsaken till detta är att det kan ske kemiska reaktioner i blodprovet, t.ex. kan bakterier komma in i provet. Blodprover bör centrifugeras så fort som möjligt efter provtagning.

6.2 Venprovtagning

Det finns inga slutgiltiga indikationer till förfogande för venprovtagning eftersom tekniken för venpunktion är operatörsberoende. Varje provtagare har sin egen teknik vilket de anser ger bästa möjliga resultat. (Favaloro & Lippi, 2017, 30) Enligt WHO (2010, 12) fås bästa möjliga resultat genom att planera provtagningen, använda en lämplig plats för provtagningen, använda lämplig material, information finns att tillgå vid olyckshändelse, kontaminering undviks och en kvalitativ venpunktion utförs. Venpunktion skall undvikas där det finns ärr från operation och brännskador, infusionsställena, hematomet och svullnad. Även från övre extremiteter på samma sida som en masektomi har gjorts. (Favaloro & Lippi, 2017, 31) Byskata et al. (2018) bekräftar att venprov inte skall tas från platser som har ärr, är svullna eller har blåmärken.

Vid användning av stas bör den släppas när sista röret är fyllt eller efter 2 minuter (Favaloro & Lippi, 2017, 32). Magnette et al. (2016) menar att stasen skall lossas direkt när första provröret börjar fyllas. I detta fall är resultatet av litteraturstudien och teorin av olika åsikter. Matikainen et al. (2016, 72) menar att stasen bör användas så lite som möjligt och den får

vara spänd en minut åt gången. Hos en del koagulationsanalyser bör ingen stas användas alls (Matikainen, et al. 2016, 73).

Enligt Matikainen et al. (2016, 74) och WHO (2010, 15) skall vakuumteknik används i första hand vid venprovtagning eftersom det är ett slutet system. Studien av Loeffen et al. (2012, 2546) visade att venprov tagna från intravenösa linjer eller med fjärilsnål var signifikant mera hemolyserade än venprov tagna med en vanlig rak nål. Detta bekräftar att det är bäst att använda sig av vakuumteknik och vanlig rak nål vid blodprovstagning.

6.2.1 Ordningsföljd av provrör och användning av extrarör

Det finns flera olika rekommendationer för ordningsföljden av provrör vid blodprovstaning. Ordningsföljden på blodprov enligt WHO och CLSI (tabell 4) skall förhindra kontaminering av provrör vilket kan orsaka fel i resultatet. (Cortes, et al. 2017, 28) Enligt Byskata et al. (2018) och Osman (2017) (tabell 2) samt NCCL (tabell 3) menar båda också att ordningsföljden som de tar upp förhindrar kontamination och förändringar i resultatet. (Matikainen, et al. 2016, 77) Alla dessa rekommendationer skiljer sig lite från varandra.

Användningen av extrarör vid rutinmässiga och specialiserade koagulationsprov är inte nödvändigt men vid trombocytfunktionstestning och när blodprov tas med fjärilsnål eller från intravenösa linjer skall ett extrarör tas för att få bort luft och vätska. (Favaloro & Lippi, 2017, 33-34) Enligt Magnette et al. (2016) finns det ingen signifikant skillnad mellan resultaten för APTT och PT/INR när ett extrarör tagits före och när de tagits direkt utan extrarör. Detta bekräftar Byskata et al. (2018) genom att poängtera att P-TT-INR, P-TT-% och P-APTT kan tas direkt utan att någon extrarör tas före, ifall vakuum-eller öppentechnik används. Vid andra koagulationsprov och vid användning av fjärilsnål bör ett extrarör tas eftersom vävnadsvätskan kan påverka resultatet.

6.2.2 Hemolys och underfyllda provrör

Två viktiga preanalytiska variabler som påverkar hemostasundersökningar är underfyllda citratrör och hemolys (Lippi, et al. 2012, 237). Citratrör är det provrör som i de flesta fall används vid hemostasundersökningar. Ett underfyllt rör är ett provrör som är under 90% fyllt. Underfyllning av citratrör leder till utspädning och över-antikoagulering av provet.

(Favaloro & Lippi, 2017, 37) Förhållandet natriumcitrat helblod skall vara 1+9 (Magnette, et al. 2016). Byskata et al. (2018) intygar detta genom att påpeka att när det är frågan om citratrör måste provrören fyllas med exakt mängd för att blodproven skall godkännas. Orsaken till detta är att ett onormalt förhållande mellan blod och koagulans leder till falska resultat.

Hemolys in vitro kan orsakas av svår venprovtagning, användning av felaktig provtagningstillbehör eller nålar, stasen är spänd för länge, olämplig blandning av provrör, olämplig centrifugeringshastighet eller transporter. (Magnette, et al. 2016) Falsk hemolys kan uppkomma vid aspiration av rengöringsmedel i provrör (Favaloro & Lippi 2017, 32). Eftersom hemolys är den vanligaste orsaken till att blodprover förkastas bör provtagaren besitta kunskap om provtagning för att undvika hemolys (Lippi et al., 2012, 232; Magnette, et al. 2016). Orsaken till att hemolys uppkommer beror för det mesta på provtagaren. För att undvika och minimera hemolys bör, enligt WHO (2010, 12), provtagaren ha en god utbildning om blodprovstagning och utföra kvalitativ blodprovstagning.

6.3 Reducering av felkällor

Den preanalytiska fasen innehåller en hel del manuella steg och det är även här de flesta fel i laboratorieprocessen uppstår (Lippi, et al. 2016, 755). För att undvika preanalytiska felkällor bör varje steg vara av utmärkt kvalitet. Fokuset bör ligga på patientförberedelser, blodprovstagning och transporter av prov. Patientsäkerheten i samband med patientidentifiering är en konstant utmaning vid blodprovstagning. (Lippi, et al. 2012, 231-232) Enligt rekommendationer från EFLM måste blodproverna märkas i patientens närvaro. Patientidentifikation och provrörmärkning är det mest kritiska steget i laboratorieprocessen. Märkning av provrör i frånvaro av patienten kan vara ett livshotande fel. (Magnette, et al. 2016) WHO (2010, 13) poängterar vikten av identifiering av patienten genom att be om patientens hela namn och personbeteckning. Matikainen et al. (2016, 58) påpekar även att från ett blodprov kan man göra flera olika blodprovsundersökningar vilket gör att det viktigt att själva provtagningen lyckas bra.

6.3.1 Utbildning inom blodprovstagning

Enligt Favaloro & Lippi (2017, 29-30) beror de flesta preanalytiska fel på systembrister och otillräcklig utbildning av operatörer med hanterings- och provinsamlingsansvar. Användning av rätt provtagningsutrustning är en utmaning för laboratoriepersonalen vilket kräver kontinuerlig utbildning eftersom provtagningsutrustningen ändras konstant. Felprocenten är 2-4 gånger högre hos icke utbildade blodprovstagare än för utbildad laboratoriepersonal (Atay, et al. 2014, 377). Enligt Narang et al. (2016, 153) och Magnette et al. (2016) kan de flesta misstag undvikas genom korrekt utbildning av laboratoriepersonal. Enligt WHO:s (2010, 12) bör provtagaren ha en utbildning om provtagning för att bästa möjliga resultat vid blodprovstagning skall uppnås. Det uppstår flest fel i den preanalytiska fasen vilka oftast beror på mänskliga misstag eftersom den preanalytiska fasen innebär till största delen mänsklig hantering. Detta understryker behovet av kontinuerlig utbildning av laboratoriepersonal. (Rana, 2012)

6.3.2 Automatisering och standardisering av den preanalytiska fasen

Enligt Narang et al. (2016, 153) kunde flera misstag undvikas genom en ökad automatisering i den preanalytiska fasen, t.ex med robotteknik, informationssystem, sträckkoder för provrör samt standard förberedelse av bricka för provtagningsvagn vid blodprovstagning. Detta intygar Cornes et al. (2017, 29) genom att påpeka att tydliga, standardiserade riktlinjer behövs för blodprovstagning. Även Magnette et al. (2016) och Simundic & Lippi (2012, 146) menar att standardiseringsförsök är viktiga för att förebygga och kontrollera felkällor samt att standardisering kan uppnås genom att följa givna riktlinjer, genomför kvalitetsstyrning och kontinuerlig utbildning av laboratoriepersonal. Rana (2012) anser att orsaken till att de flesta fel uppstår i den preanalytiska fasen är på grund av att det är svårt att uppnå standardiserade procedurer vid blodprovsinsamling vilket understryker behovet av standardisering och automatisering i den preanalytiska fasen.

7 Kritisk granskning

I detta kapitel kommer examensarbetet att granskas kritiskt mot Henricsons (2017) kriterier för vetenskaplig kvalitet. Den kritiska granskningen görs för att påvisa examensarbetets tillförlitlighet. Kriterierna för vetenskaplig kvalitet är teoretiska kriterier, empiriska kriterier och etiska kriterier.

7.1 Teoretiska kriterier

Henricson (2017, 425-427) anser att examensarbetets syfte skall vara rimlig och inom examensarbetets ämnesområde. Examensarbetets titel och syfte skall vara väsentlig till varandra. Bakgrunden bör ge en fördjupad inblick i det teoretiska problemområdet som omfattar examensarbetets syfte. Centrala begrepp och teorier skall förklaras så att det tydligt framgår hur de kopplas till problemområden i examensarbetet och varför de valts. Litteraturen som används i examensarbetet bör vara vetenskapligt publicerat och det är viktigt att aktuell litteratur används. Denna inledande litteratursökning ökar kunskapen för litteraturen som finns i tidskrifter och databaser.

Examensarbetets ämne var färdigt bestämt och utgående från den utformades examensarbetets, titel, syfte och frågeställningar. När syftet och frågeställningarna gjordes var titeln synligt framför på bordet. Det gjorde att syftet och frågeställningarna är inom examensarbetets ämnesområde och hör ihop med titeln. Bakgrunden har delats in för att ge läsaren en överblick över den teoretiska bakgrundens innehåll. Utifrån anvisningarna för examensarbete har strukturen för examensarbetet gjorts upp och på det sättet försökt få en bra grund för studien. Tanken har varit att läsaren skall få en inblick och förståelse för preanalytik, hemostas och blodprovstagning för att sedan kunna relatera till resultatdelen. Skribenten anser att bakgrunden ger en bra fördjupad bild i anknytning till examensarbetets syfte och frågeställningar. Centrala begrepp och teorier har försökt förklaras och förenklas så att läsaren skall förstå hela innebörden i examensarbetet.

Litteraturen som använts i den teoretiska bakgrunden är huvudsakligen från läroböcker men även från laboratorienätsidor, t.ex. huslab och nordlab, vetenskapliga artiklar och WHO. För att få med den allra senaste kunskapen inom området har så ny litteratur som möjligt använts. Ny informationsrik litteratur har hittats för de flesta kategorierna i den teoretiska

bakgrunden. För att få mera tillförlitlighet i den teoretiska bakgrunden kunde flera källor ha använts men eftersom detta forskningsområde har utvecklats enormt under de senaste 5-10 åren ansåg skribenten att äldre litteratur inte motsvarade den nyare litteraturens information. Nyare litteratur prioriterades framom flera litteraturkällor.

7.2 Empiriska kriterier

Enligt Henricson (2017, 427-428) består denna del av datainsamling, dataanalys, resultatredovisning, undersökningens genomförande och diskussion. När ett examensarbete är litteraturbaserad utförs två litteratursökningar, en för bakgrunden och en för resultatdelen. Detta hjälper till att välja sökord som besvarar syftet och ökar kunskapen om litteraturen i tidskrifter och databaser. Efter att litteraturen till resultatdelen har hittats skall den kvalitetsgranskas. Detta görs vanligen med hjälp av granskningsmallar som motsvarar studiens design.

Henricson (2017, 428-431) menar att det är syftet och forskningsfrågan som styr vilken typ av dataanalys som skall användas. Genom att ställa frågan: ”Kan vald analysmetod besvara forskningsfrågan?”, kan skribenten kontrollera ifall rätt dataanalys används. Ifall svaret på frågan är ja, kan dataanalysen användas i studien. Genom att ha examensarbetets syfte framför sig under analysprocessen eller ta hjälp av extra granskare minskar risken för att resultat som inte besvarar syftet tas med i examensarbetet. Tabeller och figurer ökar studiens vetenskapliga värde ifall de är skrivna enligt givna riktlinjer. I diskussionen diskuteras examensarbetets svagheter och styrkor samt resultatets betydelse för det kliniska omvårdnadsarbetet. Indikatorer på kvalitet i examensarbetet fås genom att använda termerna validitet, reabilitet och trovärdighet i diskussionen.

Resultatdelen har gjorts utgående från vetenskapliga artiklar. Dessa artiklar är tagna från databaser inom omvårdnadsområdet och alla artiklar är granskade innan de publicerades i en tidskrift. Författarna till artiklarna är professionella inom omvårdnadsbranschen. Innehållet från en del av artiklarna användes mera än andra men alla artiklar gav information som svarade på examensarbetets syfte och frågeställningar. Utifrån detta kan konstateras att artiklarna i examensarbetets resultatdel är vetenskapliga, kvalitativa och tillförlitliga.

Examensarbetets metod hade bestämts i ett tidigt skede vilket gjorde att en frågeställning fick omformuleras lite så att den skulle passa in med den valda metoden. Efter lite omformulering av frågeställningen kunde den valda metoden användas i examensarbetet. Tabeller och bilder har tagits med i examensarbetet för att läsaren skall ha lättare att uppfatta texten och få en bättre förståelse för innehållet. Examensarbetets syfte och frågeställningar har varit synliga under hela arbetsprocessen så att de hela tiden gick att relatera till. Utomstående granskare har även använts för att ge respons på språket, innehållet och kvaliteten under arbetets gång.

7.3 Etiska kriterier

Henricson (2017, 434-435) menar att om man skall kunna uttala sig om vetenskaplig kvalitet bör även de etiska principerna tas hänsyn till. De yrkesmässiga etiska principerna och normerna skall respekteras. Det är författaren som bär ansvaret för att examensarbetet är moralisk acceptabel och av god kvalitet vilket kräver att en forskningsetisk reflektion skall vara en naturlig del under arbetets gång.

Inom omvårdnadsforskning används fyra etiska principer för vägledning. Dessa är godhetsprincipen, autonomiprincipen, rättvisepincipen och principen att inte skada.

- ➡ Godhetsprincipen innebär att forskningen skall vara till nytta för dem som forskningen avser.
- ➡ Autonomiprincipen innebär för ett litteraturbaserat examensarbete att endast inkludera artiklar som kan påvisa att de har utfört etiska överväganden.
- ➡ Rättvisepincipen betyder att alla individer skall behandlas på ett likvärdigt sätt.
- ➡ Principen om att inte skada medför att forskaren skall beakta möjliga risker till obehag eller skada för dem som deltar i studien.

Etiska principer har beaktats under hela arbetsprocessen men speciellt i resultatdelen, källhänvisningarna och källförteckningen. Varje artikel som tagits med i examensarbetet är vetenskapliga och vetenskapligt granskade vilket betyder att etiska principer även beaktats i artiklarna. Skribenten har varit noga med att använda litteraturen på rätt sätt så att författarna till artiklarna respekteras och behandlas likvärdigt. Källhänvisningarna och

källförteckningen har gjorts enligt givna skrivanvisningar för examensarbete vilket innebär att de utarbetats grundligt, och på så sätt visa respekt till författarna i artiklarna. Tanken med examensarbetet är att den skall vara till nytta för laboratoriepersonal och andra inom omvårdnadsbranschen med provtagningsansvar vilket skribenten anser att den kommer att vara.

8 Diskussion

Examensarbetet handlar om preanalytik vid hemostasundersökningar och syftet är att ta reda på preanalytiska faktorer påverkan på resultatet vid hemostasundersökningar och hur preanalytiska fel kan minskas. En metasyntes har använts som metod i examensarbetet vilket innebär en litteratursammanställning av forskningsresultat med en kvalitativ analys av data. Den kvalitativa dataanalysen resulterade i examensarbetets resultat.

Examensarbetets frågeställningar är:

- ➡ Vilka preanalytiska faktorer bör beaktas vid hemostasundersökningar?
- ➡ Hur påverkar de preanalytiska faktorerna resultatet vid hemostasundersökningar?
- ➡ Vad kan man enligt de senaste forskningarna göra för att minimera inverkan av preanalytiska felkällor?

Frågeställningarna i examensarbetet blev besvarade vilket betyder att studien har lyckats bra. Resultatet från den kvalitativa dataanalysen har svarat på examensarbetets syfte och frågeställningar. Från resultatet kommer centrala punkter att lyftas fram och debatteras kring. Dessa centrala punkter är utvecklingen av blodprovstagning, felkällor inom preanalytiken vid hemostasundersökningar, utbildning av laboratoriepersonal, automatisering och standardisering av den preanalytiska fasen.

Hela laboratorieprocessen har utvecklats mycket under en kort tid vilket gör att det kommer ny information om nya riktlinjer och tillvägagångssätt som skall tas i bruk av laboratoriepersonalen. Det tar sin tid innan nya metoder har tagits i bruk och all laboratoriepersonal har lärt sig och använder de nya metoderna. Användning eller icke användning av stas, val av nål och ordningsföljd av provrör och användning av extrarör vid venprovtagning är exempel på några saker som det finns flera olika tillvägagångssätt och rekommendationer för. I praktiken beror det väldigt mycket på patientens vener. Ibland behövs ingen stas alls användas eftersom venerna är synliga och lättåtkomliga och ibland är det svårt att hitta någon ven fast stasen är ordentligt spänd. Detta är en stor utmaning för laboratoriepersonalen speciellt vid sådana blodprov som ingen stas alls borde användas och patientens vener är gömda och trådsmla. Val av nåltyp kan underlätta venprovstagningen i dessa fall. En vanlig rak nål är det bästa alternativet men ibland måste fjärilsnål eller öppenteknik användas. Hemostasundersökningar gör detta svårt för laboratoriepersonalen

för bästa alternativet är rak nål utan stas. Hos patienter med tunna, sköra vener är det bättre att använda öppenteknik istället för vakuumteknik. Ibland måste provtagaren göra det bästa av situationen för att minimera risken för att felkällor uppkommer.

I vilken ordningsföljd blodproverna skall tas finns det lite olika rekommendationer för. Skillnaden mellan de olika rekommendationerna är inte stor men en rekommendation säger t.ex. att serumrör utan tillsats skall tas före citratrör medan en annan rekommendation menar att citratrör skall tas före alla serumrör. Risken att tillsatserna från ett rör kommer ner i nästa rör är minimal vid vakuumteknik men risken finns ändå där. Ifall risken finns att tillsatserna från föregående rör kan komma med i nästa så borde rekommendationen där serumrör utan tillsats tas före citratrör var mer rätt. Där kan inga tillsatser komma ner i citratröret eftersom det inte finns någon tillsats i serumröret.

Man behöver inte ta extrarör när vakuumteknik med rak nål används, inte heller när rutinmässiga koagulationsprov tas, men när venprov tas med fjärilsnål eller från intravenösa linjer måste ett extrarör tas för att få bort luft ur slangen. När andra koagulationsanalyser och trombocytfunktionstestning tas skall ett extrarör tas eftersom det kommer med lite vävnadsvätska i första röret och det påverkar resultatet. Koagulationsanalyser är väldigt känsliga vilket gör att fel i resultatet ses ofta ifall inte den preanalytiska fasen gjorts på rätt sätt.

Den stora bakomliggande orsaken till att felkällor uppkommer i den preanalytiska fasen är otillräcklig kunskap. Detta är något som kan påverkas och förbättras genom utbildning av laboratoriepersonal och personer med provtagningsansvar. Det är många inom vården som tar blodprov och inte är utbildade bioanalytiker men har skolning om blodprovstagning. Eftersom blodprovstagningen, teknik och tillbehör, utvecklas hela tiden bör även laboratoriepersonalen och annan personal med provtagningsansvar utbildas för att kvaliteten och pålitligheten i resultaten skall bevaras. Detta ser ut att vara ett enkelt problem att lösa och undvika felkällor i den preanalytiska fasen - mera och kontinuerlig utbildning för laboratoriepersonalen och annan personal med provtagningsansvar. För utbildad laboratoriepersonal är det mera regelbundenhet i utbildningen som behövs och för personer med provtagningsansvar en grundligare utbildning om blodprovstagning. Alla yrken behöver en uppdatering inom området och på samma gång bekanta sig med nya forskningar,

metoder och förfarandesätt som gjorts. Detta hör till utvecklingen vilket också personalen bör hållas med i.

Det finns inga standardiserade förfaringssätt för den preanalytiska fasen men standardiseringsförslag och standardiserade riktlinjer för delområden finns. Största delen av den preanalytiska fasen utförs genom mänsklig hantering vilket gör det svårt att göra upp standardiserade riktlinjer för hela preanalytiska fasen. Orsaken till detta är t.ex. att varje person har sitt eget sätt att ta blodprov som ger bästa möjliga resultat. Varje person kan inte ta blodprov på ett identiskt sätt. Det bästa har ändå gjorts av situationen med att göra upp standardiserade riktlinjer för hur en blodprovstagning skall gå till och hur bästa möjliga resultat kan nås. Den preanalytiska fasen är inte automatiserad ännu men t.ex. för koagulationundersökningar har automatiseringsförsök gjorts. Eftersom stora delar av analytiska och postanalytiska fasen är automatiserad kommer även preanalytiska fasen att automatiseras framtids. Detta kommer att vara ett steg i utvecklingen vilket vi inom bioanalytiken kommer att uppleva någon dag.

Svåraste i arbetsprocessen har varit att hitta bra och informativa artiklar samt dataanalysen av artiklarna. Av alla vetenskapliga artiklar som hittades användes lite mer än hälften i examensarbetet. De vetenskapliga artiklar som användes var informativa och besvarade examensarbetets syfte och frågeställningar. Den kvalitativa dataanalysen var en utmaning eftersom de vetenskapliga artiklarna var på engelska. Detta gjorde att de skulle översättas så att informationen och betydelsen hölls den samma. Examensarbetets resultat är informationsrik och intressant och kan vara till nytta för studeranden inom bioanalytik, bioanalytiker och annan laboratoriepersonal. Angående examensarbetets trovärdighet så utgående från att alla artiklar är vetenskapliga, övrig litteratur är studentlitteratur eller pålitliga internetsidor och källhänvisningar och källförteckningen finns med och är gjorda enligt anvisningar är studie trovärdig.

Skribenten har utifrån resultatet gjort upp förslag till rekommendationer.

- ➡ Stasen bör användas så lite som möjligt för att undvika felkällor i resultaten. Speciellt vid hemostasundersökningar skall stasen användas så lite som möjligt eller inte alls.
- ➡ Serumrör utan tillsats bör tas före citratrör eftersom där kan inga tillsatser komma ner i citratröret av den orsaken att det inte finns någon tillsats i serumröret.

- Användning av extrarör är inte nödvändigt vid rutinmässiga koagulationsanalyser, PT/INR och APTT, men bör användas vid andra koagulationsanalyser, trombocytfunktionstestning och när venprov tas med fjärilsnål eller från intravenösa linjer.
- Kontinuerlig utbildning och skolning av laboratoriepersonal samt annan personal med provtagningsansvar är en nödvändighet för att bibehålla kvalitativa provtagningsresultat.
- Vidare utveckling av standardisering och automatisering av den preanalytiska fasen.

Detta examensarbete har varit väldigt informativ, givande och intressant. Viktig information om preanalytik, preanalytik vid hemostasundersökningar, blodprovstagning och preanalytiska felkällor har kommit fram som kommer att vara till nytta för skribenten i arbetslivet. Mera och fortsatt forskning behövs inom detta område för att behålla takten med utvecklingen inom bioanalytiken.

Källförteckning

Adcock, D M., Mammen, J., Nair, S C. & De Lima Montalv, A., 2016. Quality laboratory issues in bleeding disorders. *Hemophilia*, 22(5), s. 84–89.

Atay, A., Demir, L., Cuhadar, S., Saglam, G., Unal, H., Aksun, S., Arslan, B., Ozkan, A. & Sutcu, R., 2014. Clinical biochemistry laboratory rejection rates due to various types of preanalytical errors. *Biochemia Medica*, 24(3), s. 376-382.

Bronic, A., Coen Herak, D., Margetic, S. & Milik, M., 2017. Policies and practices in haemostasis testing among laboratories in Croatia: a survey on behalf of a Work Group for Laboratory Coagulation of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochemia Medica*, 27(1), s. 199-216.

Burtis, C A. & Bruns, D E., 2015. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. (7. Uppl.) St.Louis Missouri; Elsevier Saunders.

Byската, I., Holma, S., Kaila, K., Kuopus, S., Männistö, T., Pirkola, H., Sepänniemi, A., Rowe, O., Suuronen, S. & Toivola, T., 2018. *Laskimonäytteenotto*. Nordlab.
http://www.nordlab.fi/sites/default/files/pdf_uploads/laskimonaytteenotto_0.pdf (Hämtad: 3.2.2018)

Cornes, M., van Dongen-Lases, M., Grankvist, K., Ibarz, M., Kristensen, G., Lippi, G., Nybo, M. & Simundic, A-M., 2017. Order of blood draw: Opinion Paper by the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 55(1), s. 27–31.

Curnow, J., Favaloro, E J. & Pasalic, L., 2016. Why do patients bleed? *The surgery journal*, 2 (1), s. 29-43.

D'Angelo, G., Villa, C., Tamborini, A. & Villa, S., 2015. Evaluation of the main coagulation tests in the presence of hemolysis in healthy subjects and patients on oral anticoagulant therapy. *International journal of laboratory hematology*, 37, s. 819–833.

Eskelinen, S., 2016. *Tromboplastiiniaika (P-INR)*. Terveyskirjasto. Duodecim http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03040 (Hämtat: 7.2.2018)

Favaloro, E J & Lippi, G., 2017. Preanalytical Issues in Hemostasis and Thrombosis Testing. *Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. 1646 (10), s. 29-42.

Forskningsetiska delegationen. (2012). http://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf (Hämtat: 22.3.2018)

Henricson, M.(Red.), 2017. *Vetenskaplig teori och metod – från idé till examination inom omvårdnad*. Lund: Studentlitteratur.

Hirvelä, A & Ojanperä, O., 2016. *Ihopistonäytteenotto*. Nordlab. http://www.nordlab.fi/sites/default/files/pdf_uploads/ihopistonaytteenotto.pdf (Hämtat: 3.2.2018)

Hoffbrand, A. V. & Moss, P. A. H., 2011. *Essential haematology*. (6. Uppl.) Singapore; Markono Print Media.

King, M. W., 2017. *Introduction to Blood Coagulation*. The Medical Biochemistry Page. <https://themedicalbiochemistrypage.org/blood-coagulation.php> (Hämtat: 2.2.2018)

Laboratoriehandboken., 2011. *P -Antitrombiini III (1103 P -AT3)*. Vasa centralsjukhus. <http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/fi/ohjekirja/1103.htm> (Hämtat: 8.2.2018)

Laboratoriehandboken., 2011. *P -Fibrinogeeni (1399 P –Fibr)*. Vasa centralsjukhus. <http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/fi/ohjekirja/1399.htm> (Hämtat: 8.2.2018)

Laboratoriehandboken, 2015. *P -Tromboplastiiniaika, aktivoitu, partiaallinen (2783 P - APTT)*. Vasa centralsjukhus.

<http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/fi/ohjekirja/2783.htm> (Hämtat: 10.4.2018)

Laboratoriehandboken., 2011. *P -Tromboplastiiniaika, INR-tulostus (4520 P -TT-INR)*. Vasa centralsjukhus.

<http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/fi/ohjekirja/4520.htm> (Hämtat: 7.2.2018)

Lippi, G., Becan-McBride, K., Behúlová, D., Bowen, R A., Church, S., Delanghe, J., Grankvist, K., Kitchen, S., Nybo, M., Nauck, M., Nikolac, N., Palick, V., Pleban, M., Sandberg, S. & Simundic, A-M., 2012. Preanalytical quality improvement: in quality we trust. *Clinical Chemistry and Hematology Laboratory*. 51(1), s. 229-241.

Lippi, G., Cornes, M. P., Grankvist, K., Nybo, M. & Simundic, A-M., 2016. EFLM WG-Preanalytical phase opinion paper: local validation of blood collection tubes in clinical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(5), s. 755-760.

Lippi, G., Salvagno, G L., Lima-Oliveira, G., Danese, E., Favaloro, E J. & Guidi, G C., 2015. Influence of posture on routine hemostasis testing. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 0(0), s. 1-4.

Lippi, G. & Sanchis-Gomar, F., 2013. Physical activity - an important preanalytical variable. *Biochemia Medica*, 24 (1), s. 68–79.

Loeffen, R., Kleinegris, M-CF., Loubele, STBG., Pluijmen, PHM., Fens, D., van Oerle, R., ten Cate, H. & Spronk, HMH., 2012. Preanalytic variables of thrombin generation: towards a standard procedure and validation of the method. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10: s. 2544–2554.

Magnette, A., Chatelain, B., Chatelain, M., Mullier, F. & Ten Cate, H., 2016. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thrombosis Journal*.

Matikainen, A-M., Miettinen, M., & Wasström, K., 2016. *Näytteenottajan Käsikirja*. Keuruu: Otavan Kirjapaino Oy.

Narang, V., Kaur, H., Kaur Selhi, P., Sood, N. & Singh, A., 2016. Preanalytical Errors in Hematology Laboratory- an Avoidable Incompetence. *Iranian Journal of Pathology*, 11(2): s. 151–154.

Nagant, C., Rozen, L. & Demulder, A., 2016. HIL Interferences on Three Hemostasis Analyzers and Contribution of a Preanalytical Module for Routine Coagulation Assays. *Clinical Laboratory*, 62(10): s. 1979-1987.

Nikiforow, M., 2015. *Laskimoverinäytteenotto*. Huslab.

https://huslab.fi/preanalytiikan_kasikirja/verinaytteenotto/laskimonaytteenotto.pdf

(Hämtat: 5.2.2018)

Nilsson Ehle, P., Berggren Söderlund, M & Theodorsson E., 2012. *Klinisk kemi – I praktisk medicin*. Lund: Studentlitteratur AB.

Osman, M., 2017. *Veriputkikarta*. Huslab

https://huslab.fi/preanalytiikan_kasikirja/verinaytteenotto/veriputkikarta_huslab_2017.pdf

(Hämtat: 25.2.2018)

Rana, S.V., 2012. No Preanalytical errors in laboratory testing: a beneficial aspect for patients. *Indian journal of clinical biochemistry*, 27 (4), s. 319-321.

Simundic, A-M. & Lippi, G., 2012. Preanalytical phase – a continuous challenge for laboratory professionals. *Biochemia Medica*, 22(2): s. 145-149.

Toulon, P., Metge, S., Hangard, M., Zwahlen, S., Piaulenne, S. & Besson, V., 2017. Impact of different storage times at room temperature of unspun citrated blood samples on routine coagulation tests results. Results of a bicenter study and review of the literature. *International Journal of Laboratory Hematology*. 39, s. 458–468.

WHO., 2010. *WHO:guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy*.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/268790/WHO-guidelines-on-drawing-blood-best-practices-in-phlebotomy-Eng.pdf?ua=1 (Hämtat: 25.2.2018)

Zhao, Y., Feng, G., Zhang J., Gong, R., Cai, C. & Feng, L., 2017. Effects of preanalytical frozen storage time and temperature on screening coagulation tests and factors VIII and IX activity. *Scientific Reports*. 7(12179).

Vetenskapliga artiklar i litteraturstudien

Adcock, D M., Mammen, J., Nair, S C. & De Lima Montalv, A., 2016. Quality laboratory issues in bleeding disorders. *Hemophilia*, 22(5), s. 84–89.

Atay, A., Demir, L., Cuhadar, S., Saglam, G., Unal, H., Aksun, S., Arslan, B., Ozkan, A. & Sutcu, R., 2014. Clinical biochemistry laboratory rejection rates due to various types of preanalytical errors. *Biochemia Medica*, 24(3), s. 376-382.

Bronic, A., Coen Herak, D., Margetic, S. & Milik, M., 2017. Policies and practices in haemostasis testing among laboratories in Croatia: a survey on behalf of a Work Group for Laboratory Coagulation of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochemia Medica*, 27(1), s. 199-216.

Cornes, M., van Dongen-Lases, M., Grankvist, K., Ibarz, M., Kristensen, G., Lippi, G., Nybo, M. & Simundic, A-M., 2017. Order of blood draw: Opinion Paper by the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 55(1), s. 27–31.

Favaloro, E J & Lippi, G., 2017. Preanalytical Issues in Hemostasis and Thrombosis Testing. Hemostasis and Thrombosis: *Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. 1646 (10), s. 29-42.

Lippi, G., Becan-McBride, K., Behúlová, D., Bowen, R A., Church, S., Delanghe, J., Grankvist, K., Kitchen, S., Nybo, M., Nauck, M., Nikolac, N., Palick, V., Pleban, M., Sandberg, S. & Simundic, A-M., 2012. Preanalytical quality improvement: in quality we trust. *Clinical Chemistry and Hematology Laboratory*. 51(1), s. 229-241.

Lippi, G., Cornes, M. P., Grankvist, K., Nybo, M. & Simundic, A-M., 2016. EFLM WG-Preanalytical phase opinion paper: local validation of blood collection tubes in clinical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(5), s. 755-760.

Lippi, G., Salvagno, G L., Lima-Oliveira, G., Danese, E., Favaloro, E J. & Guidi, G C., 2015. Influence of posture on routine hemostasis testing. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 0(0), s. 1-4.

Lippi, G. & Sanchis-Gomar, F., 2013. Physical activity - an important preanalytical variable. *Biochemia Medica*, 24 (1), s. 68–79.

Loeffen, R., Kleinegris, M-CF., Loubale, STBG., Pluijmen, PHM., Fens, D., van Oerle, R., ten Cate, H. & Spronk, HMH., 2012. Preanalytic variables of thrombin generation: towards a standard procedure and validation of the method. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10: s. 2544–2554.

Magnette, A., Chatelain, B., Chatelain, M., Mullier, F. & Ten Cate, H., 2016. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thrombosis Journal*.

Narang, V., Kaur, H., Kaur Selhi, P., Sood, N. & Singh, A., 2016. Preanalytical Errors in Hematology Laboratory- an Avoidable Incompetence. *Iranian Journal of Pathology*, 11(2): s. 151–154.

Nagant, C., Rozen, L. & Demulder, A., 2016. HIL Interferences on Three Hemostasis Analyzers and Contribution of a Preanalytical Module for Routine Coagulation Assays. *Clinical Laboratory*, 62(10): s. 1979-1987.

Simundic, A-M. & Lippi, G., 2012. Preanalytical phase – a continuous challenge for laboratory professionals. *Biochemia Medica*, 22(2): s. 145-149.

Toulon, P., Metge, S., Hangard, M., Zwahlen, S., Piaulenne, S. & Besson, V., 2017. Impact of different storage times at room temperature of unspun citrated blood samples on routine coagulation tests results. Results of a bicenter study and review of the literature. *International Journal of Laboratory Hematology*. 39, s. 458–468.

Zhao, Y., Feng, G., Zhang J., Gong, R., Cai, C. & Feng, L., 2017. Effects of preanalytical frozen storage time and temperature on screening coagulation tests and factors VIII and IX activity. *Scientific Reports*. 7(12179).